

# Quantenchemische Berechnungen zur enantioselektiv katalysierten Aldolreaktion

## DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium  
(Dr.rer.nat.)

vorgelegt

der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften  
der Technischen Universität Dresden

von

Diplom-Chemiker Gerd Fischer  
geboren am 27.11.1973 in Großröhrsdorf

Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Fabian  
Prof. Dr. Gotthard Seifert  
Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig

Eingereicht am: 18.3.2004  
Tag der Verteidigung: 30.6.2004

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 1999 bis September 2003 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden unter Betreuung von Prof. Dr. Jürgen Fabian angefertigt.

---

Ich möchte allen danken, die diese Arbeit befördert haben, sei es durch ihre wissenschaftlich-fachlichen Anregungen oder durch persönliche Unterstützung und Ermutigung.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinem Betreuer Professor Dr. Jürgen Fabian für die fachlichen Diskussionen und Ermutigungen. Professor Dr. Gotthard Seifert möchte ich für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und für seine fachliche Unterstützung danken. Professor Hans-Ulrich Reißig danke ich für seine Hinweise, die zum Gelingen der Arbeit beitrugen. Dank an Dr. Reinhold Zimmer für die Zusammenarbeit im Projekt.

Vielen Dank an Dr. Thomas Heine für Ermutigung und Unterstützung, an Dr. Matthias Mann und Knut Vietze für die zuverlässige Betreuung der verwendeten Rechentechnik sowie an alle anderen Mitglieder des Arbeitskreises Fabian am Institut für Organische Chemie und des Arbeitskreises Seifert am Institut für Physikalische Chemie.

Für die persönlichen Ermutigungen möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

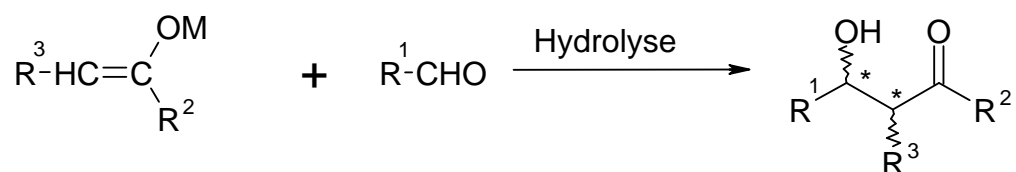
<b>1</b>	<b>Einführung.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Kenntnisstand und Problemstellung .....</b>	<b>7</b>
2.1	Experimentelle Ergebnisse zum Reaktionsmechanismus .....	7
2.2	Enantioselektive Katalysatoren .....	10
2.3	Problemstellung.....	15
<b>3</b>	<b>Quantenchemische Grundlagen und Methoden.....</b>	<b>16</b>
3.1	Quantenchemische Methoden .....	16
3.1.1	Grundlagen und der Hartree-Fock-Formalismus .....	16
3.1.2	MO-LCAO Ansatz .....	18
3.1.3	Die Korrelationsenergie .....	20
3.1.4	Dichtefunktionaltheorie.....	21
3.1.5	DFTB-Methode .....	25
3.2	Methoden zur Beschreibung von Reaktionsmechanismen.....	27
3.2.1	Berechnung stationärer Punkte.....	27
3.2.2	Reaktionswegberechnung mit der NEB-Methode.....	30
3.3	Technische Details .....	33
<b>4</b>	<b>Berechnungen zum Mechanismus der MUKAIYAMA-Aldolreaktion.....</b>	<b>34</b>
4.1	Zum Mechanismus der unkatalysierten Reaktion .....	34
4.2	Koordinative Bindung des Aldehyds .....	39
4.3	Geometrische und elektronische Struktur des Silylenolethers .....	42
4.4	Mechanismus der mit Bortrifluorid vermittelten Reaktion .....	45
4.4.1	Trihydrosilylenolether - mit intramolekularem Silyltransfer .....	46
4.4.2	Trihydrosilylenolether - mit Fluor-Transfer.....	50
4.4.3	Trimethylsilylenolether .....	52
4.5	Mechanismus der mit Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktion .....	61
4.6	Diskussion der Ergebnisse .....	67
<b>5</b>	<b>Berechnungen zur enantioselektiv katalysierten MUKAIYAMA Reaktion .....</b>	<b>70</b>
5.1	Die Struktur des Titan-BINOL Katalysators.....	70
5.1.1	Experimentelle Hinweise auf die aktive katalytische Spezies .....	70
5.1.2	Vergleich der geometrischen Strukturen.....	73
5.1.3	Dimerisierung.....	75
5.1.4	Diastereomere der oligomeren Formen.....	78

5.2	Koordination des Aldehyds .....	81
5.3	Mechanismus und Enantioselektivität der Reaktion .....	84
5.3.1	Die Reaktion mit $\text{Ti}(\text{OH})_4$ als Testfall .....	84
5.3.2	Mechanismus der Reaktion mit intramolekularem Silyltransfer.....	87
5.3.3	Alternativer Mechanismus der Reaktion.....	90
5.3.4	Enantioselektivität.....	92
5.3.5	Diskussion der Ergebnisse .....	99
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>102</b>
	<b>Literatur .....</b>	<b>104</b>

# 1 Einführung

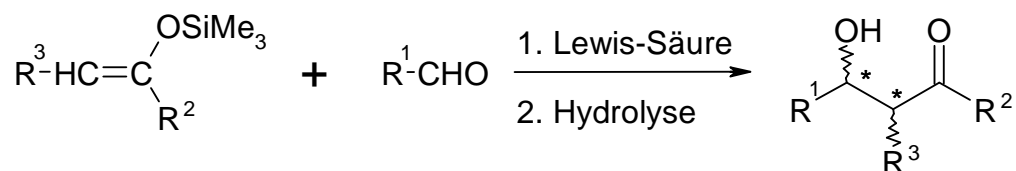
Die Aldolreaktion ist eine der vielfältigsten und wichtigsten Methoden zur Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in der Organischen Chemie. Insbesondere die Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität dieser klassischen Reaktion stellt weiterhin eine Herausforderung dar [1]. Die Regioselektivität ist am effektivsten über eine gezielte Aldoladdition zu steuern (Schema 1). Dabei reagiert ein Metallenolat mit einer Carbonylverbindung.

**Schema 1**



Die diastereoselektive und enantioselective Bildung der bei dieser Reaktion entstehenden benachbarten Chiralitätszentren ist auf unterschiedlichen Wegen zu erreichen. Sehr erfolgreich werden dazu chiral modifizierte Enolate [2] eingesetzt. Ein anderer Zugang wurde von MUKAIYAMA entwickelt [3,4]. Die MUKAIYAMA-Reaktion ist die Umsetzung eines Silylenolethers mit einer Carbonylverbindung in Gegenwart einer LEWIS-Säure (Schema 2).

**Schema 2**



Ursprünglich wurde die LEWIS-Säure stöchiometrisch eingesetzt. Moderne Entwicklungen haben aber die Möglichkeit einer katalysierten und enantioselectiven Reaktionsführung ermöglicht. Eine solche „enantioselective Katalyse“ [5] ist die interessanteste Variante der

asymmetrischen Synthese, da eine Vervielfachung der stereochemischen Information des Katalysators erfolgt. Außerdem muss nach der Reaktion kein chirales Auxiliar entfernt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mittels quantenchemischer Methoden einen Einblick in den Mechanismus der Reaktion und die Ursachen der Enantioselektivität zu gewinnen.

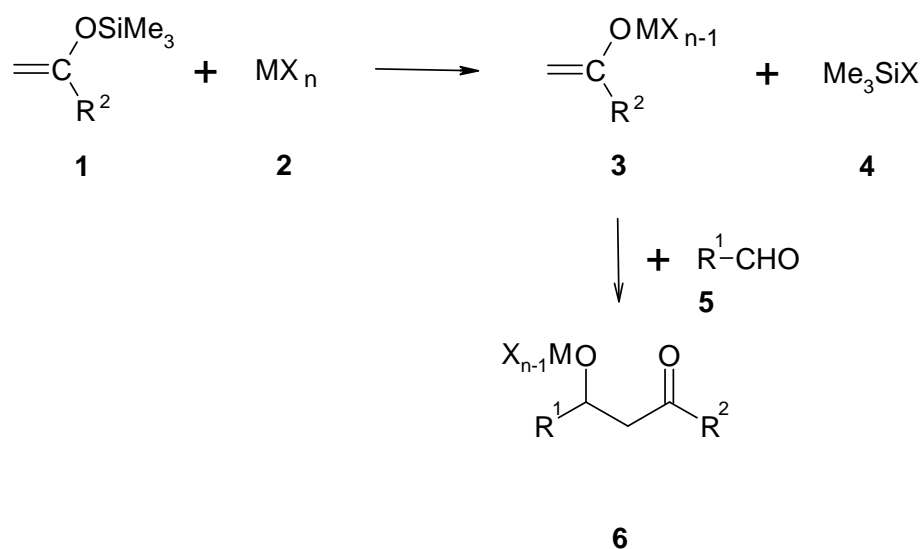
## 2 Kennntnisstand und Problemstellung

### 2.1 Experimentelle Ergebnisse zum Reaktionsmechanismus

Aufgrund des breiten Einsatzes der MUKAIYAMA-Aldolreaktion [6] in der Organischen Chemie liegt eine Fülle von experimentellem Datenmaterial vor [7], die zu verschiedenen Hypothesen über den Mechanismus dieser Reaktion führen [8,9,10,11,12,13,14]. In den folgenden Schemata werden diese zusammengefasst.

Ursprünglich wurde vermutet, dass die MUKAIYAMA-Aldolreaktion über einen Transmetallierungs-Mechanismus verläuft (Schema 3).

**Schema 3**



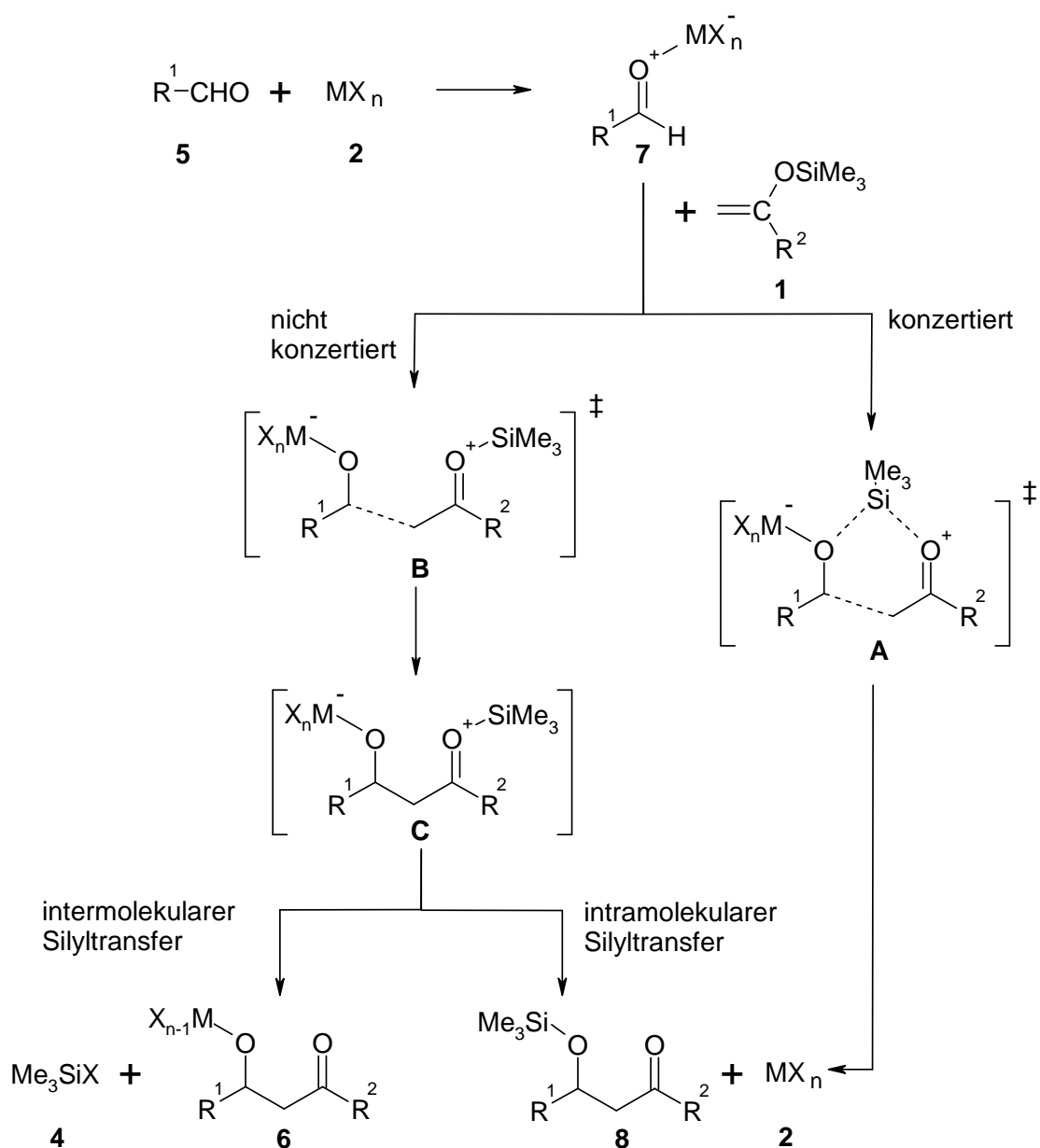
Diese Annahme beruhte vor allem auf der Tatsache, dass Metallenolate **3** mit Aldehyden **5** zu den entsprechenden Aldolprodukten **6** reagieren können. Genauere Untersuchungen ergaben aber Unterschiede in der Stereochemie zwischen diesen Produkten und den durch MUKAIYAMA-Aldolreaktion erhaltenen Produkten [15]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass mit  $\text{TiCl}_4$  (unter den typischen Reaktionsbedingungen der Aldolreaktion) keine Transmetallierung auftritt [16,17,18].

Für Platin- und Kupfer-katalysierte Reaktionen wird aufgrund NMR-spektroskopischer Daten die Möglichkeit eines Reaktionsverlaufs über ein transmetalliertes Enolat **3** weiterhin diskutiert [19,20]. Auch für eine in Wasser an kolloidalen Oberflächen durchgeführte

MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit einem Borsäurederivat als Katalysator wurde ein entsprechender Transmetallierungs-Mechanismus vorgeschlagen [21].

Für die meisten Katalysatoren gilt aber ein metallkatalysierter Mechanismus (Schema 4) als gesichert. Dabei wird der Aldehyd **5** durch koordinative Bindung an den LEWIS-Säure-Katalysator **2** aktiviert. [22,23,24,25,26]. Das dabei entstehende LEWIS-Säure-Base-Addukt **7** wird vom elektronenreichen Silylenolether **1** nucleophil angegriffen.

**Schema 4**



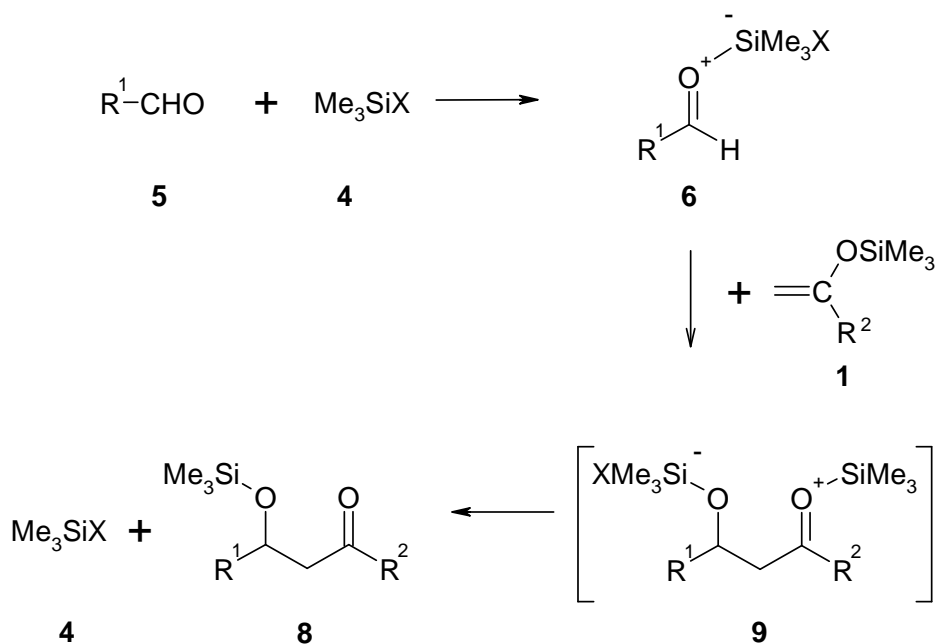
Der genaue Mechanismus der Reaktion ist dabei noch nicht geklärt und komplizierter als ursprünglich vermutet [15]. Die Reaktion kann konzertiert über einen Übergangszustand **A** verlaufen, wobei gleichzeitig mit der Knüpfung der C-C-Bindung die Silylgruppe übertragen



wird. Dabei entsteht das Aldolprodukt **8**, und der Katalysator **2** wird wieder freigesetzt. Dieser konzertierte Mechanismus wird vor allem von MIKAMI aufgrund von Experimenten mit markierten Silylenolethern und einem Ti-BINOL Katalysator vorgeschlagen [13,27]. Zur Unterstützung dieser These wurden auch Rechnungen an einem vereinfachten System mit  $\text{BH}_3$  als Katalysator auf HF-Niveau ausgeführt [27].

Im Gegensatz dazu fanden CARREIRA und SINGER ebenfalls mit markierten Silylenolethern und verschiedenen Katalysatoren wie z.B.  $\text{BF}_3$  keine intramolekulare Übertragung der Silylgruppe [9]. Sie postulierten einen Reaktionsweg über das Intermediat **C** und anschließend eine intermolekulare Übertragung der Silylgruppen. Dabei könnte das formal freigesetzte Silyl-Kation  $[\text{Me}_3\text{Si}^+]$  die Reaktion weiter katalysieren (Schema 5). Die Reaktion ist also im eigentlichen Sinne nicht  $\text{BF}_3$ -katalysiert, sondern  $\text{BF}_3$ -vermittelt. Der Begriff der vermittelten Reaktion wird im Folgenden verwendet, wenn im Unterschied zur katalysierten Reaktion der Katalysator nicht unverändert freigesetzt wird.

**Schema 5**



Zusammenfassend kann man feststellen, dass sich aus der Fülle der experimentellen Ergebnisse für die MUKAIYAMA-Aldolreaktion offensichtlich kein für alle Katalysatoren gültiger Mechanismus aufstellen lässt. Allerdings gibt es klare Fixpunkte wie die Komplexierung des

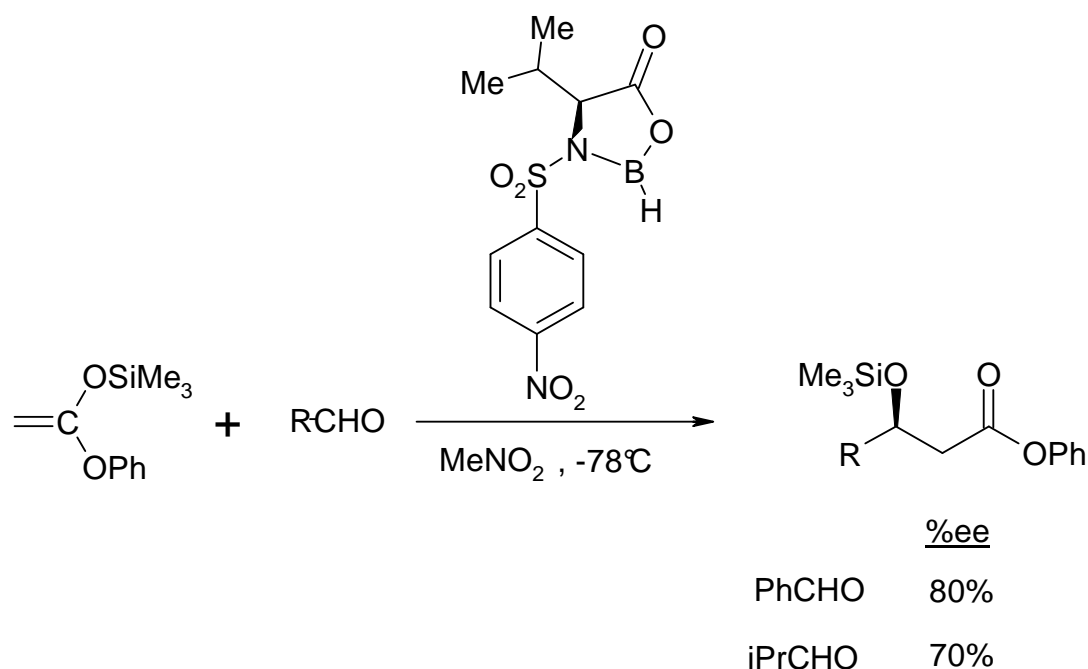
Aldehyds und die Knüpfung der C-C-Bindung, die für die meisten Katalysatoren als Stufen im Reaktionsmechanismus angenommen werden können.

## 2.2 Enantioselektive Katalysatoren

Für die nicht-asymmetrisch vermittelte MUKAIYAMA-Aldolreaktion kann man eine unüberschaubare Zahl von LEWIS-Säuren [28] in stöchiometrischen, substöchiometrischen oder katalytischen [29] Mengen einsetzen. Auch eine Reihe von LEWIS-Basen vermitteln die Reaktion [30,31]. Es gab und gibt somit viele Ansatzpunkte für die Entwicklung enantioselektiver Katalysatoren. Besonders erfolgreich sind Katalysatoren auf Basis von Zinn(II), Kupfer(II), Silber(I), Bor und vor allem Titan(IV).

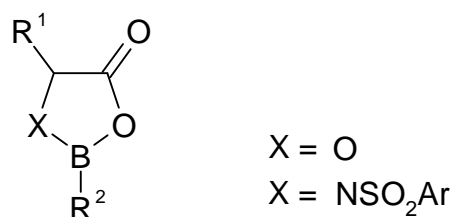
Als erstes Beispiel soll hier die mit Oxazaborolidin katalysierte Reaktion von Aldehyden mit Silylketenacetal angegeben werden (Schema 6).

**Schema 6**



Es gibt eine Vielzahl weiterer 5-gliedriger Bor-Komplexe (Abbildung 1), welche die Reaktion verschieden substituierter Silylenolether mit Aldehyden katalysieren. Allerdings sind im Allgemeinen 20-30 mol% Katalysator für die Reaktion notwendig.

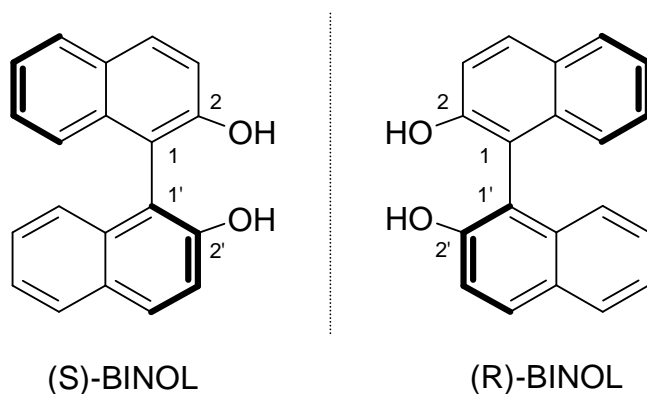
**Abbildung 1.** Schematische Darstellung der Oxazaborolidin-Katalysatoren



Für die absolute Stereochemie der Reaktion (also die bevorzugte Seite für den nucleophilen Angriff) lässt sich keine allgemeine Aussage treffen. Von Tryptophan abgeleitete Oxazaborolidine bewirken die entgegengesetzte Selektivität [32,33] als die in Schema 6 angegebene. Zur koordinativen Bindung des Aldehyds an den Katalysator gibt es eine ausführliche DFT-Studie. Die dabei gefundene stabilste Konformation kann in einem Reaktionsmodell die gefundene Selektivität erklären.

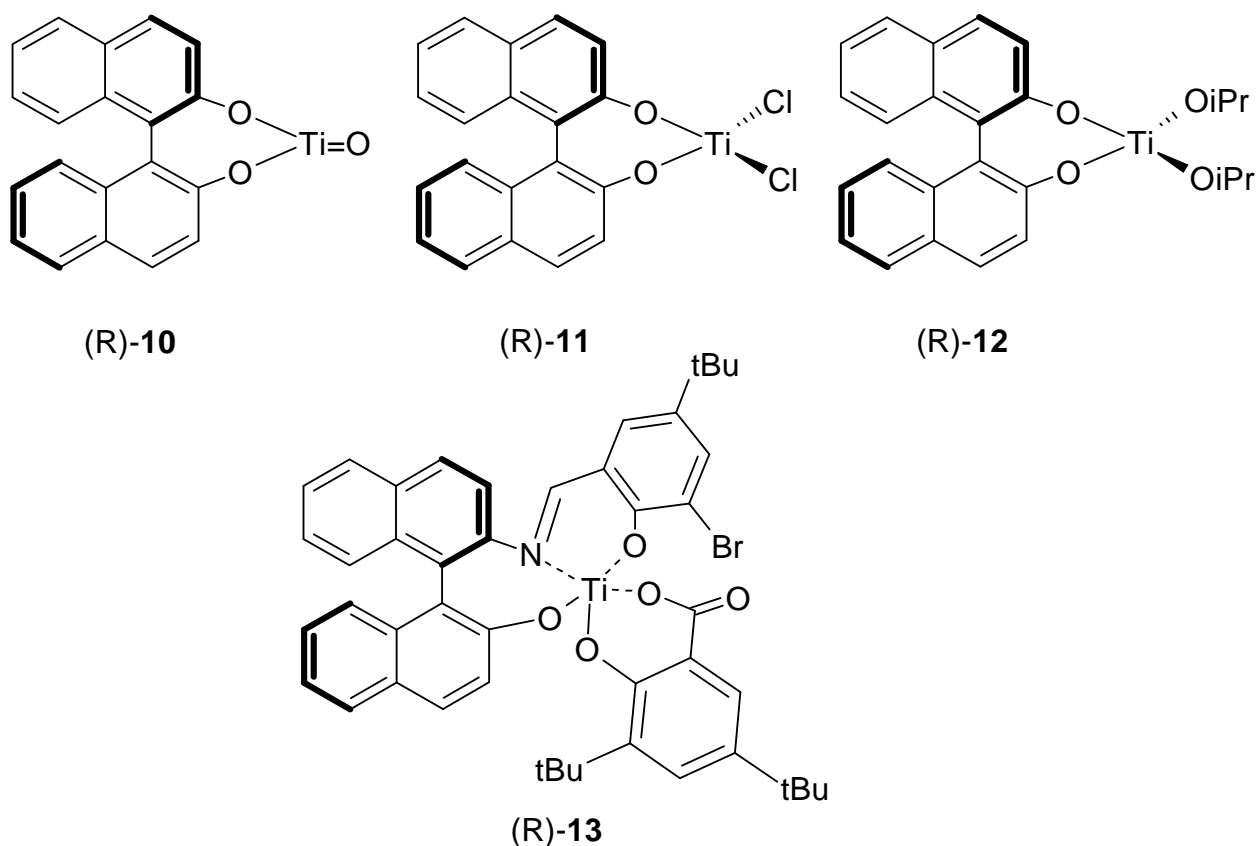
Bei den auf Ti(IV) basierenden chiralen Katalysatoren sind insbesondere die mit dem C<sub>2</sub>-symmetrischen 1,1',2,2'-Binaphthol (BINOL) Liganden [34,35,36] von großer Bedeutung. Die optische Aktivität des BINOL-Systems beruht auf der eingeschränkten Drehbarkeit der 1-1'-Einfachbindung zwischen den Naphtholringen (Abbildung 2).

**Abbildung 2.** Enantiomere des 1,1',2,2'-Binaphthol (BINOL) Liganden



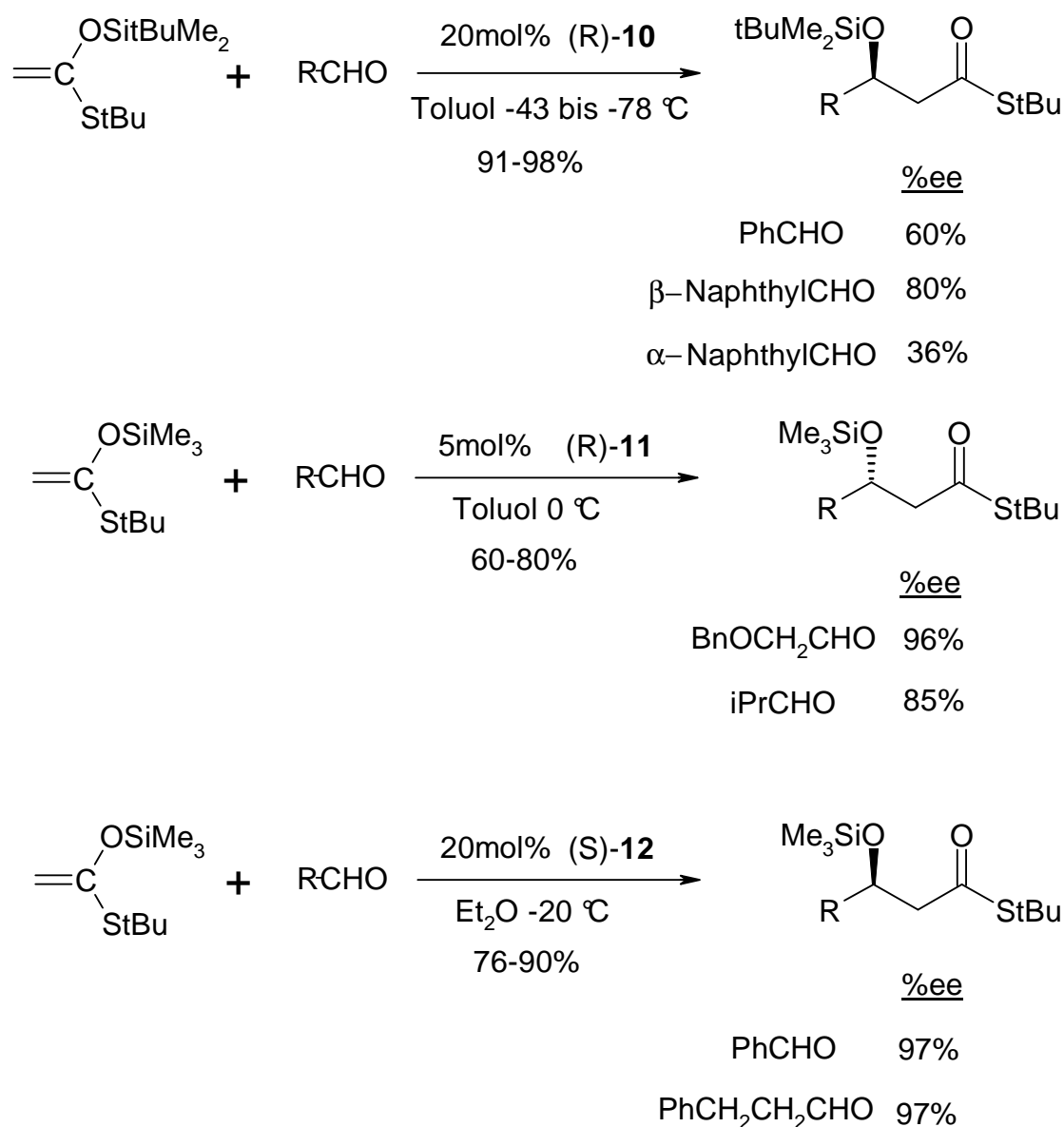
Der erste Ti-BINOL Katalysator **10** (Schema 7) wurde von MUKAIYAMA eingeführt [37]. Der Katalysator wird dabei in Benzol aus BINOL, Ti(OiPr)<sub>4</sub> und einem Äquivalent Wasser *in situ* dargestellt. Die angenommene [BINOL]Ti=O Struktur liegt aber so nicht vor, vielmehr handelt es sich wahrscheinlich um einen mehrkernigen μ-oxo Komplex [38]. Dieses Katalysatorensystem katalysiert die Aldolreaktion von Silyl-S-kenacetall mit einigen aromatischen Aldehyden (Schema 8) in sehr guter Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 80%.

Schema 7



Einen aus  $\text{Ti}(\text{OiPr})_2\text{Cl}_2$  und BINOL in Toluol erzeugten Katalysator **11** hat MIKAMI erfolgreich eingesetzt. Die Umsetzung von aliphatischen Aldehyden gelingt damit in guten Ausbeuten mit bis zu 96% Enantiomerenüberschuss (ee) (Schema 8). Die Struktur des Katalysators ist auch in diesem Fall nicht gesichert [38]. Am erfolgreichsten in dieser Reihe von Katalysatoren ist das von KECK [39] verwendete System **12**, es kann sowohl die Reaktion von aromatischen als auch aliphatischen Aldehyden [40] mit Silyl-S-ketenacetal katalysieren. Die Ausbeuten und die Enantiomerenüberschüsse sind dabei beachtlich. Allerdings muss bis zu 20mol% Katalysator zugegeben werden.

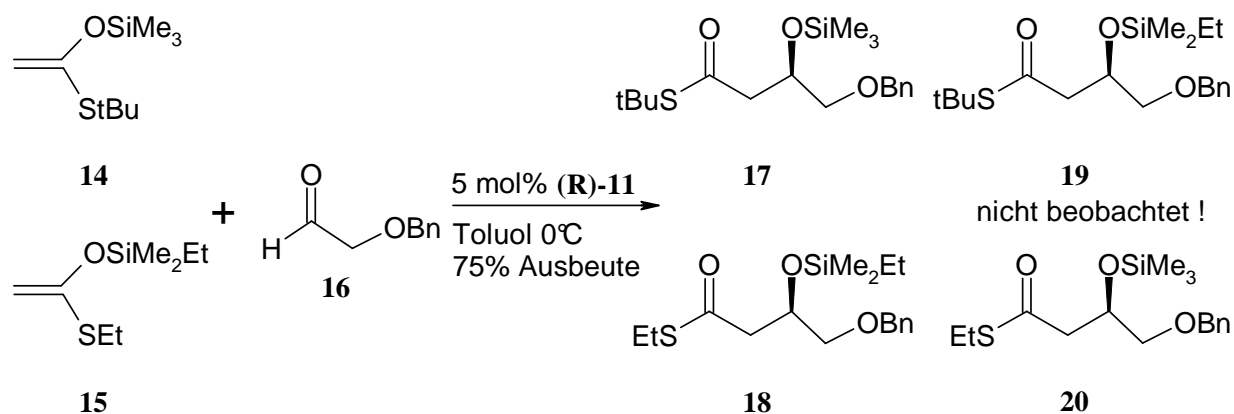
**Schema 8**



Eine gewisse Sonderstellung unter den Ti(IV)-BINOL Katalysatoren nimmt das von CARREIRA eingeführte System **13** ein. Es katalysiert die Aldolreaktion von Silylketenacetalen mit bis zu 99% ee bereits ab 0,2 mol% Katalysator.

Das stereochemische Verhalten der Katalysatorsysteme **11,12** und **13** ist identisch. Die von (S)-BINOL abgeleiteten Systeme bevorzugen den *si*-Angriff, d.h. mit Benzaldehyd wird das S-konfigurierte Aldolprodukt gebildet. Diese stereochemische Bevorzugung gilt auch für andere mit diesen Katalysatoren ausgeführte Reaktionen, wie z.B. die En-Reaktion [41,42,43] mit **11** oder **12**.

**Schema 9**



Für den Mechanismus der Reaktion besonders aufschlussreich ist ein von MIKAMI mit doppelt markiertem Silyl-S-ketenacetal [27] **14** und **15** ausgeführtes Experiment (Schema 9). Dass die gekreuzten Produkte **19** und **20** nicht beobachtet wurden, beweist, dass die Silylgruppe intramolekular übertragen werden muss.

## 2.3 Problemstellung

Ausgehend von den in den beiden vorherigen Abschnitten skizzierten Aspekten ergeben sich einige Problemstellungen, die mit Hilfe quantenchemischer Methoden bearbeitet werden können.

An der mit kleineren achiralen LEWIS-Säuren wie  $\text{BF}_3$  und  $\text{TiCl}_4$  katalysierten bzw. vermittelten MUKAIYAMA-Aldolreaktion soll deren Reaktionsmechanismus durch Berechnung der entscheidenden stationären Punkte auf der Potentialfläche untersucht werden. Dabei ist der Vergleich mit der entsprechenden unkatalysierten Reaktion erforderlich. Die Aktivierung der Ausgangsstoffe durch den Katalysator ist zu diskutieren, wobei besonders auf Wechselwirkungen eingegangen werden soll, die auch auf andere Systeme übertragbar sind und somit Modellcharakter haben können.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen sind quantenchemische Rechnungen zur enantioselektiv katalysierten Aldolreaktion auszuführen, wobei der erfolgreiche  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$ -Katalysator im Zentrum stehen soll. Auf diese Weise können Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den jeweiligen Reaktionsmechanismen herausgearbeitet werden. Damit soll die Arbeit zum Verständnis der wichtigen MUKAIYAMA-Aldolreaktion sowie LEWIS-Säurenkatalysierter Reaktionen im Allgemeinen beitragen.

### 3 Quantenchemische Grundlagen und Methoden

In diesem Abschnitt sollen die in dieser Arbeit verwendeten quantenchemischen Methoden sowie ihre Grundlagen [44,45] kurz dargestellt werden. Behandelt werden hier ebenfalls die Methoden zur effektiven Beschreibung von Reaktionsmechanismen auf der BORN-OPPENHEIMER-Potentialfläche.

#### 3.1 Quantenchemische Methoden

##### 3.1.1 Grundlagen und der Hartree-Fock-Formalismus

Die Mechanik der Mikrosysteme wird durch die Schrödingergleichung [46] beschrieben, die in ihrer zeitunabhängigen Form lautet:

$$\mathbf{H} \Psi = E \Psi \quad (1)$$

Der Hamiltonoperator  $\mathbf{H}$  setzt sich dabei aus den Operatoren für die kinetische Energie  $\mathbf{T}$  und die potentielle Energie  $\mathbf{V}$  zusammen (2).

$$\mathbf{H} = \mathbf{T} + \mathbf{V} \quad (2)$$

Für ein  $n$ -Elektronen-System mit der Wellenfunktion  $\Psi = \Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$  im COULOMB-Potential von  $N$  Kernen ist die näherungsweise Lösung des Eigenwertproblems auf Basis der BORN-OPPENHEIMER-Approximation [47] geeignet. Dabei wird die Kern- von der Elektronendynamik separiert. Dies erscheint in Anbetracht der großen Massendifferenz zwischen Atomkern und Elektron und der damit verbundenen Trennung der Zeitskalen ihrer Bewegung sinnvoll. Somit kann ein „elektronischer“ Hamiltonoperator (3) formuliert werden. Dieser setzt sich zusammen aus den Operatoren für die kinetische Energie, der Elektron-Elektron-Wechselwirkung und der Kern-Elektronen-Anziehung.



$$\mathbf{H}_{\text{el}} = -\sum_i^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_i^n \sum_{i < j}^n \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} - \sum_i^n \sum_{\alpha}^N \frac{Z_{\alpha}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} \quad (3)$$

Durch Summierung der elektronischen Energie mit der Kernabstoßungsenergie erhält man die Gesamtenergie in Abhängigkeit von den Kernkoordinaten (4):

$$E(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N) = \langle \Psi | \mathbf{H}_{\text{el}} | \Psi \rangle + \sum_{\alpha}^N \sum_{\alpha < \beta}^N \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} \quad (4)$$

Die Funktion  $E(\vec{R})$  heißt Potentialfläche und hängt (für nichtlineare Moleküle) von  $3N-6$  Koordinaten ab. Prinzipiell ergibt sich die Potentialfläche durch punktweises Lösen der elektronischen Schrödingergleichung. Dies ist aber praktisch nicht möglich und im Allgemeinen auch nicht notwendig, es interessieren vor allem ausgezeichnete Punkte wie Minima oder Sattelpunkte. Die Ermittlung solcher Punkte wird als Geometrieoptimierung bezeichnet. Da das Problem der Kern-Anordnung (Geometrieoptimierung) erst in Abschnitt 3.2 dieser Arbeit behandelt wird, beziehen sich die folgenden Ausführungen nur auf die Lösung der elektronischen Schrödingergleichung.

Aus dem *Prinzip der Ununterscheidbarkeit* der Elektronen folgt die Antisymmetrie der Mehrelektronen-Wellenfunktion in Bezug auf Teilchenvertauschung. Man kann dafür die Wellenfunktion  $\Psi$  als SLATER-Determinante (5) aus  $n$  Einteilchenorbitalen  $\psi_i$  ansetzen:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_1(2) & \cdots & \psi_1(n) \\ \psi_2(1) & \psi_2(2) & \cdots & \psi_2(n) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \psi_n(1) & \psi_n(2) & \cdots & \psi_n(n) \end{vmatrix} \quad (5)$$

Der Erwartungswert der Energie  $E = \langle \Psi | \mathbf{H} | \Psi \rangle$  kann dann durch einen Variationsansatz minimiert werden. Dies führt zu den HARTREE-FOCK-Gleichungen (6).

$$\mathbf{f} \psi_i(\vec{r}_i) = \varepsilon_i \psi_i(\vec{r}_i) \quad (6)$$

Dabei ist  $\mathbf{f}$  ein effektiver Eielektronenoperator (FOCK-Operator):

$$\mathbf{f} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha}^N \frac{Z_{\alpha}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} + \sum_{l=1}^n [\mathbf{J} - \mathbf{K}] \quad (7)$$

Der COULOMB-Operator  $\mathbf{J}$  beschreibt das lokale Potential zweier Elektronen in den Spin-orbitalen infolge der Coulomb-Wechselwirkung und ist damit klassisch interpretierbar. Für den Austauschoperator  $\mathbf{K}$  gibt es keine klassische Entsprechung, er beschreibt die Coulombsche-Austauschwechselwirkung.

### 3.1.2 MO-LCAO Ansatz

Für die Behandlung molekularer Systeme ist es notwendig, die HARTREE-FOCK-Gleichung als Säkulargleichungssystem zu lösen. Dazu werden die Molekülorbitale als Linearkombination von Atomorbitalen angesetzt (LCAO-Methode).

$$\psi_i(\vec{r}) = \sum_{\mu=1}^M c_{i\mu} \phi_{\mu}(\vec{r} - \vec{R}_{\alpha}) \quad (i = 1, 2, \dots, M) \quad (8)$$

Die Variation der Energie bezüglich der Linearkombinationskoeffizienten führt zu einem Säkulargleichungssystem, den sogenannten Roothaan-Hall-Gleichungen (9).

$$\sum_{\nu=1}^M c_{i\nu} (F_{\mu\nu} - \epsilon_i S_{\mu\nu}) = 0 \quad (\mu, i = 1, 2, \dots, M) \quad (9)$$

Dabei sind  $S_{\mu\nu}$  die Elemente der Überlappungsmatrix  $\mathbf{S}$  und  $F_{\mu\nu}$  die Elemente der Fock-Matrix  $\mathbf{F}$ .

$$S_{\mu\nu} = \langle \phi_{\mu} | \phi_{\nu} \rangle \quad (10)$$

$$F_{\mu\nu} = \langle \phi_{\mu} | \mathbf{f} | \phi_{\nu} \rangle \quad (11)$$

Damit kann (9) auch kompakt als Matrixgleichung formuliert werden, welche iterativ gelöst werden kann (selbstkonsistente Lösung).

$$\mathbf{F}(\mathbf{C})\mathbf{C} = \mathbf{S}\mathbf{C}\epsilon \quad (12)$$

Für den Einsatz des beschriebenen Verfahrens ist es notwendig, die Integrale (11) möglichst schnell zu berechnen. Dazu müssen die Basisfunktionen  $\phi$  geeignet gewählt werden. Eine Möglichkeit ist die Darstellung als SLATER-Orbital (SLATER-type-orbitals).

$$\phi = N r^{n-1} e^{-\zeta r} S_l^m(\vartheta, \varphi) \quad (13)$$

Aber auch für die STOs ist die Berechnung der Integrale im Allgemeinen noch zu kompliziert, deshalb werden vor allem GAUSS-Funktionen (GTOs) für die analytische Lösung eingesetzt.

$$\phi = N x^u y^v z^w e^{-\alpha r^2} \quad (14)$$

Die GTOs beschreiben aber die Orbitale schlechter als die STOs. Aus diesem Grund werden Linearkombinationen von GTOs verwendet, um ein STO wiederzugeben, z.B. bilden beim STO-3G Basissatz drei GAUSS-Funktionen mit festen Koeffizienten (kontrahiert) jeweils ein Atomorbital. Dieser Basissatz ist aber sehr unflexibel und liefert daher nur unbefriedigende Ergebnisse. Erweiterte Basissätze verwenden mehr GAUSS-Funktionen, die Koeffizienten ihrer Linearkombination können festgelegt sein, man spricht dann von kontrahierten GAUSS-Funktionen. Oder sie sind variabel (nicht kontrahiert) und werden während des SCF-Zyklus optimiert.

Wird jedes Atomorbital von zwei nicht kontrahierten GAUSS-Funktionen gebildet, bezeichnet man das als *double-zeta*-Qualität. In dieser Arbeit werden die sehr weit verbreiteten *valence-split*-Basissätze verwendet. Dabei werden die inneren Orbitale mit *single-zeta*-Qualität behandelt, während die Valenzorbitale gesplittet sind.

Die Abkürzung 6-31G bedeutet, dass die inneren Orbitale durch sechs kontrahierte GAUSS-Funktionen beschrieben werden, während sich die Valenzorbitale durch drei kontrahierte Funktionen und zusätzlich durch eine nicht kontrahierte Funktion zusammensetzen (*valence-double-zeta*).

Außerdem kann man noch weitere Funktionen hinzufügen, um den Basissatz dem Problem anzupassen. Am wichtigsten sind dabei Polarisationsfunktionen; sie enthalten höhere Nebenquantenzahlen und sind z.B. bei der Einbeziehung von d-Orbitalen in schwereren Atomen wichtig. Bei dem 6-31G\* Basissatz [48,49] wird zu den Schweratomen jeweils ein Satz von d-Polarisationsfunktionen hinzugefügt.

In schweren Atomen beeinflussen Rumpfelektronen die chemische Bindung kaum. Für diese Atome ist der Einsatz von Pseudopotentialen möglich. Das Pseudopotential (*effective core potential*, ECP) repräsentiert alle Rumpfelektronen. Die Valenzelektronen werden durch

angepasste Basissätze einbezogen. Gebräuchlich sind z.B. die ECP von HAY und WADT (Lanl2DZ [50,51]).

Die Gesamtenergie, die man als Lösung der ROOHTAAN-HALL-Gleichungen erhält, wird immer geringer, je größer der Basissatz wird, den man verwendet; sie nähert sich dabei einer unteren Schranke. Diese kleinste erreichbare Energie wird auch als HF-Limit ( $E^{\text{HF}}$ ) bezeichnet. Zu ihr gehört als Eigenfunktion die beste HF-Eindeterminantennäherung.

### 3.1.3 Die Korrelationsenergie

Die im vorigen Kapitel angesprochene beste Eindeterminantennäherung mit der Energie  $E^{\text{HF}}$  (HF-Limit) ist nicht die exakte Lösung der nichtrelativistischen Schrödingergleichung ( $E^{\text{exakt}}$ ) des Systems. Als Abweichung wird die Korrelationsenergie  $E^{\text{corr}}$  definiert.

$$E^{\text{corr}} = E^{\text{exakt}} - E^{\text{HF}} \quad (15)$$

Diese Differenz ist die Folge der Näherungen, die beim HARTREE-FOCK-Formalismus gemacht wurden. Die Elektronen bewegen sich nicht nur im mittleren Feld der anderen Elektronen, sondern ihre Bewegung ist korreliert. Die Korrelationsenergie  $E^{\text{corr}}$  ist stets negativ.

Die Einbeziehung der Korrelationsenergie ist eines der Hauptanliegen der modernen Quantenchemie. Es existieren dazu eine Reihe von Methoden, die auf die konvergierte HF-Wellenfunktion "aufgesetzt" werden und deshalb *post*-HARTREE-FOCK-Methoden heißen.

Erfolgreich ist der störungstheoretische Ansatz. Dazu wird der HAMILTON-Operator in einen einfacheren Operator  $\mathbf{H}_0$  und einen Störoperator  $\mathbf{V}$  zerlegt.

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_0 + \lambda \mathbf{V} \quad (16)$$

Die störungstheoretische Abschätzung der Korrelationsenergie erfolgt nach dem MØLLER-PLESSET-Verfahren [52]. Dazu wird die exakte Energie in eine Reihe entwickelt:

$$E = E_0 + \lambda E_1 + \lambda^2 E_2 + \lambda^3 E_3 + \dots \quad (17)$$

Die Entwicklung erfolgt so, dass  $E_0 + E_1$  der Energie des HARTREE-FOCK-Verfahrens entspricht. Die erste Einbeziehung der Korrelationsenergie ist also durch den zweiten Störterm gegeben, man bezeichnet dies als MP2-Verfahren.

Weitere übliche Methoden zur Einbeziehung der Korrelationsenergie sind z.B. die Konfigurationswechselwirkung (CI) und davon abgeleitet die CC-Methode (*coupled-cluster-approximation*) [53,54].

### 3.1.4 Dichtefunktionaltheorie

Im vorigen Kapitel wurden Möglichkeiten besprochen, wie man von der konvergierten HARTREE-FOCK-Wellenfunktion ausgehend die Korrelationsenergie berücksichtigen kann. Für den Grundzustand eines Moleküls existiert aber eine alternative Theorie, die Dichtefunktionaltheorie [55]. Bei ihr tritt an die Stelle der Wellenfunktion  $\Psi(\vec{r})$  die Elektronendichte  $\rho(\vec{r})$  als fundamentale Variable. HOHENBERG und KOHN formulierten [56] die auf folgenden Theoremen basierende Dichtefunktionaltheorie:

- I. Die Gesamtenergie eines Vielteilchensystems unter dem äußeren Potential  $v(\vec{r})$  kann geschrieben werden als:

$$E[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int v(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r \quad (18)$$

wobei  $F_{HK}[\rho]$  ein universelles, vom betrachteten System unabhängiges Funktional ist.

- II. Die Gesamtenergie  $E[\rho]$  des Systems wird durch die exakte Grundzustandsdichte  $\rho_0$  minimiert (Gültigkeit des Variationsprinzips):

$$E[\rho_0] \leq E[\rho] \quad (19)$$

Das HOHENBERG-KOHN-Funktional  $F_{HK}[\rho]$  setzt sich zusammen aus Funktionalen der kinetischen Energie und der potentiellen Energie:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V[\rho] \quad (20)$$

Geht man von einem molekularen System ohne äußere Felder aus, so ist das Potential  $v(\vec{r})$  die Wechselwirkung der Elektronen mit den Kernen.

Keiner der Terme in Gleichung (20) kann exakt angegeben werden. Deshalb führten KOHN und SHAM zunächst für die kinetische Energie der Elektronen eine fiktive kinetische Energie  $n$  nichtwechselwirkender Elektronen  $T_S[\rho]$  ein. Außerdem kann man die potentielle Energie der Elektronen-Elektronen-Wechselwirkung  $V_{ee}[\rho]$  (20) in einen COULOMB-Term und einen nicht-klassischen Term trennen. Dieser Term wird mit der Differenz  $(T[\rho] - T_S[\rho])$  zusammengefasst und als Austausch-Korrelations-Funktional  $E_{XC}[\rho]$  bezeichnet. Nun kann man für das HOHENBERG-KOHN-Funktional schreiben:

$$F_{HK}[\rho] = T_S[\rho] + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3\vec{r} d^3\vec{r}' + E_{XC}[\rho] \quad (21)$$

Unter der Bedingung, dass die Grundzustandsdichte aus Einteilchenorbitalen dargestellt werden kann,

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^n |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (22)$$

kann die fiktive kinetische Energie  $n$  nichtwechselwirkender Elektronen  $T_S[\rho]$  dargestellt werden als:

$$T_S[\rho] = \sum_i^n \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i \right\rangle \quad (23)$$

Minimiert man nun das Energie-Funktional  $E[\rho]$  (18) unter der Nebenbedingung der Teilchenzahlerhaltung, so erhält man einen Satz von Einteilchengleichungen für unabhängige Elektronen in einem effektiven lokalen Potential, die KOHN-SHAM-Gleichungen,

$$\left[ -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\vec{r}) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (24)$$

$$v_{eff}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3\vec{r}' + v_{xc}(\vec{r})$$

wobei  $v(\vec{r})$  wieder das äußere Potential, also im einfachsten Fall die Wechselwirkung mit den Kernen, ist. Das lokale Austausch-Korrelations-Potential  $v_{xc}(\vec{r})$  ist gegeben durch:

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (25)$$

Die KOHN-SHAM-Gleichungen können prinzipiell iterativ gelöst werden. Dabei ist ein möglicher Ansatz, die KOHN-SHAM-Orbitale wieder durch Linearkombination von geeigneten atomzentrierten Basisfunktionen darzustellen (LCAO):

$$\psi_i(\vec{r}) = \sum_{\mu=1}^M c_{i\mu} \phi_{\mu}(\vec{r} - \vec{R}_{\alpha}) \quad (i = 1, 2, \dots, M) \quad (26)$$

In Analogie zu den ROOTHAN-HALL-Gleichungen (9) ist durch Einsetzen in die KOHN-SHAM-Gleichungen (24) die Transformation in ein Säkulargleichungssystem möglich:

$$\sum_{\nu=1}^M c_{i\nu} (H_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) = 0 \quad (\mu, i = 1, 2, \dots, M) \quad (27)$$

Dabei sind  $S_{\mu\nu}$  die Elemente der Überlappungsmatrix **S** und  $H_{\mu\nu}$  die Elemente der HAMILTON-Matrix.

$$S_{\mu\nu} = \langle \phi_{\mu} | \phi_{\nu} \rangle \quad (28)$$

$$H_{\mu\nu} = \langle \phi_{\mu} | \mathbf{T} + v_{eff}(\vec{r}) | \phi_{\nu} \rangle \quad (29)$$

Die Voraussetzung für die Lösung ist allerdings, dass man einen Ausdruck für  $v_{xc}(\vec{r})$  besitzt, welches ja Bestandteil des effektiven Potentials  $v_{eff}(\vec{r})$  ist (24).

Es ist möglich, das Austausch-Korrelations-Funktional in Austauschbeiträge und verbleibende Korrelationsbeiträge zu separieren:

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] \quad (30)$$

Es existiert eine große Zahl von Austausch- und Korrelationsfunktionalen. Die einfachste Überlegung geht davon aus, dass die Elektronendichte eines inhomogenen Systems lokal durch ein homogenes Elektronengas beschrieben werden kann. Das wird als Lokale Dichtennäherung (LDA) bezeichnet und führt auf folgendes Austausch-Funktional:

$$E_X^{LDA} = -\frac{2}{3} \left( \frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \int \rho^{4/3} d\vec{r} \quad (31)$$

Eine Formulierung für das Korrelationsfunktional auf der LDA-Basis stammt von VOSKO, WILK und NUSAIR [57] (z.B.  $E_C^{VWN3}$ ).

Weiterentwicklungen führten zu anderen Funktionalen, z.B. das gradienten-korrigierte Austausch-Funktional von BECKE ( $E_X^{\text{Becke88}}$ ) [58] oder das LEE-YANG-PARR-Korrelationsfunktional ( $E_C^{\text{LYP}}$ ) [59].

Das in dieser Arbeit verwendete Becke3LYP-Funktional [60] ist ein sogenanntes Hybrid-Funktional, da es eine Kombination des HARTREE-FOCK-Austauschterms mit DFT-Austausch- und Korrelationsfunktionalen ist.

$$E_{XC}^{\text{Becke3LYP}} = E_X^{LDA} + c_0 (E_X^{\text{HF}} - E_X^{LDA}) + c_X \Delta E_X^{\text{B88}} + E_C^{\text{VWN3}} + c_c (E_C^{\text{LYP}} - E_C^{\text{VWN3}}) \quad (32)$$

Dabei sind die Parameter  $c_0=0,20$ ;  $c_X=0,72$  und  $c_C=0,81$ . Das lokale Austausch-Korrelations-Potential  $v_{XC}(\vec{r})$  ergibt sich dann durch Einsetzen in (25).



### 3.1.5 DFTB-Methode

Eine alternative Möglichkeit, die KOHN-SHAM-Säkulargleichung (27) näherungsweise zu lösen, bietet die sogenannte *density functional based tight-binding* Methode (DFTB) [61,62,63].

$$\sum_{\nu=1}^M c_{i\nu} (H_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) = 0 \quad (\mu, i = 1, 2, \dots, M) \quad (27)$$

$$H_{\mu\nu} = \langle \phi_\mu | \mathbf{T} + v_{\text{eff}}(\vec{r}) | \phi_\nu \rangle \quad (29)$$

Dazu wird das effektive Potential  $v_{\text{eff}}(\vec{r})$  (29) durch eine Superposition der atomaren effektiven Potentiale  $v_{\text{eff}}^\alpha$  genähert:

$$v_{\text{eff}}(\vec{r}) = \sum_{\alpha} v_{\text{eff}}^\alpha(\vec{r}) \quad (33)$$

Die atomaren effektiven Potentiale  $v_{\text{eff}}^\alpha$  werden anhand selbstkonsistenter Rechnungen an neutralen Atomen bestimmt. Allerdings ist die Elektronendichte  $\rho(\vec{r})$  eines molekularen Systems eher die Superposition komprimierter atomarer Dichten. Deshalb werden die atomaren effektiven Potentiale  $v_{\text{eff}}^\alpha$  an modifizierten Atomen bestimmt. Die HAMILTON-Matrixelemente können dann folgendermaßen formuliert werden:

$$H_{\mu\nu}^{\text{DFTB}} = \begin{cases} \langle \phi_\mu | \mathbf{T} + v_{\text{eff}}^\alpha(\vec{r}) + v_{\text{eff}}^\beta(\vec{r}) | \phi_\nu \rangle & : \mu \in \alpha, \nu \in \beta \\ \mathcal{E}_\mu^{\text{freies Atom}} & : \mu = \nu \\ 0 & : \text{sonst} \end{cases} \quad (34)$$

Weil die HAMILTON-Matrixelemente nun nur von der Startdichte abhängen, liefert eine einmalige Diagonalisierung von (27) die Eigenvektoren  $c_{i\nu}$  und die Eigenwerte  $\varepsilon_i$ .

Konsequenterweise wird die Gesamtenergie (18) in einem weiteren Näherungsschritt als Summe der Einteilchenenergien und einem repulsiven Potential  $E_{\text{rep}}$  geschrieben:

$$E^{DFTB} = \sum_i^{occ} \varepsilon_i + E_{rep} = \sum_i^{occ} \varepsilon_i + \sum_{\alpha \neq \beta} U_{rep} \left( \left| \vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta \right| \right) \quad (35)$$

Zusammengezogen im repulsiven Potential  $E_{rep}$  ist dabei die Summe der kurzreichweitigen Potentiale inklusive der Kern-Kern-Abstoßung. Es wird aus der Differenz einer selbstkonsistenten DFT-Rechnung und einer DFTB-Rechnung bestimmt, im einfachsten Falle an einem zweiatomigen Molekül.

Allerdings führt das hier beschriebene Näherungsverfahren nur bei molekularen Systemen aus Atomen mit ähnlicher Elektronegativität (und stark ionischen Systemen) zu befriedigenden Ergebnissen. Bei Molekülen mit polaren Bindungen, wie sie organische Moleküle mit Heteroatomen darstellen, ist die Einführung einer sogenannten Ladungsselbstkonsistenz (*self-consistent-charge*: SCC) notwendig. Dazu wird zur Gesamtenergie ein COULOMB-Korrektur-Anteil hinzugefügt:

$$E^{DFTB} = \sum_i^{occ} \varepsilon_i + \sum_{\alpha \neq \beta} U_{rep} \left( \left| \vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta \right| \right) + \frac{1}{2} \gamma_{\alpha\beta} \Delta q_\alpha \Delta q_\beta \quad (36)$$

Die Ladungen  $q$  an den Kernorten werden dabei durch die MULLIKEN-Ladung genähert.

Das  $\gamma_{\alpha\beta}$ -Funktional ist im Grenzfall  $\gamma_{\alpha\alpha}$  dem HUBBARD-Parameter (bzw. der *chemical hardness*) verwandt. Bei großen interatomaren Abständen stellt der letzte Term in (36) eine reine COULOMB-Wechselwirkung zwischen den Punktladungen  $\Delta q_\alpha$  und  $\Delta q_\beta$  dar. Durch Interpolationsformeln zwischen diesen Grenzfällen erhält man einen Ausdruck für  $\gamma_{\alpha\beta}$ .

Dadurch verändern sich die Elemente der HAMILTON-Matrix:

$$H_{\mu\nu}^{SCC-DFTB} = H_{\mu\nu}^{DFTB} + \frac{1}{2} S_{\mu\nu} \sum_\zeta (\gamma_{\alpha\zeta} + \gamma_{\beta\zeta}) \Delta q_\zeta \quad (37)$$

Da die HAMILTON-Matrixelemente nun über die MULLIKEN-Ladung von den Koeffizienten  $c_{iv}$  abhängen, ist eine selbstkonsistente Lösung von (27) erforderlich. Allerdings bleiben die dichteunabhängigen Elemente  $H_{\mu\nu}^{DFTB}$  unverändert. Nur die Ladung wird selbstkonsistent bestimmt. Da im Folgenden in der Arbeit ausschließlich das SCC-DFTB Verfahren verwendet wird, wird es verkürzt als DFTB bezeichnet.

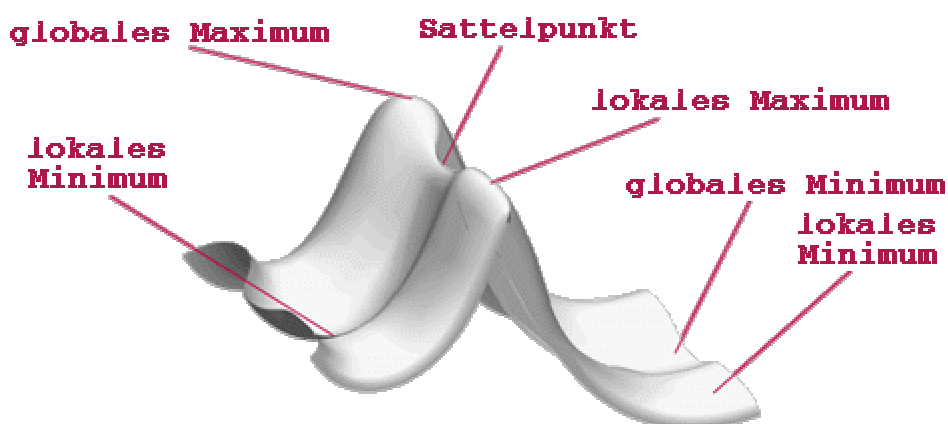
## 3.2 Methoden zur Beschreibung von Reaktionsmechanismen

Was in der Organischen Chemie unter dem Mechanismus einer Reaktion [64] verstanden wird, ist „übersetzt in die Sprache der Quantenchemie“ der Pfad der minimalen Energie auf der BORN-OPPENHEIMER-Potentialfläche. Im folgenden Abschnitt sollen zwei Möglichkeiten zur Bestimmung eines solchen *minimum energy path* (MEP) behandelt werden.

### 3.2.1 Berechnung stationärer Punkte

Die gängigste Methode, die Potentialfläche zu untersuchen, besteht in der Berechnung der wichtigsten stationären Punkte. Dazu werden lokale Minima (und das globale Minimum) optimiert. Geht es bei dem zu lösenden Problem um chemische Reaktionen, ist es zudem notwendig, die diese Minima verbindenden Sattelpunkte zu optimieren (Abbildung 3). In diesem Abschnitt sollen die dabei verwendeten Methoden vorgestellt werden.

**Abbildung 3.** Schematische Potentialfläche mit den stationären Punkten



Zur Optimierung lokaler Minima gibt es Methoden ohne Verwendung der Gradienten  $f(\mathbf{X})$  (*simplex*) oder mit Einsatz der Gradienten (*steepest descent*; *conjugated gradient*). Am effektivsten sind hingegen Methoden unter Anwendung der zweiten Ableitung der Energie. Die zweiten Ableitungen der Energie nach den  $N$  Kernkoordinaten werden als sogenannte HESSE-Matrix dargestellt:

$$f_i = \frac{\delta E(\mathbf{X})}{\delta X_i} \quad (38)$$

$$H_{ij} = \frac{\delta^2 E(\mathbf{X})}{\delta X_i \delta X_j} \quad (39)$$

Alle Methoden zur Optimierung lokaler Minima unter Verwendung der HESSE-Matrix gehen auf die klassische NEWTON-RAPHSON-Methode zurück. Dabei wird die Energie in Abhängigkeit von den kartesischen Kernkoordinaten bis zur zweiten Ordnung in eine TAYLOR-Reihe entwickelt und dieser Ausdruck durch Variation der Koordinaten minimiert. Daraus ergibt sich die optimale Variation  $\mathbf{q}_n$  der kartesischen Koordinaten:

$$\mathbf{q}_n = \mathbf{X}_n - \mathbf{X}_{n-1} = \mathbf{H}^{-1}(\mathbf{f}_n - \mathbf{f}_{n-1}) = \mathbf{G}\mathbf{d}_n \quad (40)$$

Durch den Abbruch der Reihenentwicklung wurde im Prinzip eine quadratische Potentialfläche vorausgesetzt. Da jedoch die reale Potentialfläche davon abweicht, muss die Geometrieoptimierung iterativ erfolgen. Wobei die NEWTON-RAPHSON-Methode sehr schnell konvergiert. Allerdings gestaltet sich die Berechnung der notwendigen HESSE-Matrix extrem aufwendig. Bei vielen quantenchemischen Methoden sind analytische zweite Ableitungen verfügbar, ansonsten wird die HESSE-Matrix numerisch durch 3N-fache Berechnung der Gradienten  $\mathbf{f}(\mathbf{X})$  erzeugt. Einen Ausweg bieten die Quasi-NEWTON-Verfahren. Dabei wird die HESSE-Matrix nicht in jedem Schritt der iterativen Geometrieoptimierung neu berechnet, sondern aktualisiert (*updated*). Alternativ kann die HESSE-Matrix auch schon im ersten Schritt nur genähert werden (Kraftfeld) oder als Einheitsmatrix starten. Der erste Schritt ist dann zwar „nur“ *steepest descent*, aber die HESSE-Matrix verbessert sich im Laufe der Optimierung. Der leistungsfähigste Update-Algorithmus ist das BROYDEN-FLETCHER-GOLDFARB-SHANNO-Verfahren (BFGS) [65,66]:

$$\mathbf{G}_n = \left(1 - \frac{\mathbf{q}_n \mathbf{d}_n^t}{\mathbf{q}_n^t \mathbf{d}_n}\right) \mathbf{G}_{n-1} \left(1 - \frac{\mathbf{q}_n \mathbf{d}_n^t}{\mathbf{q}_n^t \mathbf{d}_n}\right) + \frac{\mathbf{q}_n \mathbf{q}_n^t}{\mathbf{q}_n^t \mathbf{d}_n} \quad (41)$$

Während die Berechnung von Minima eigentlich immer zu einem Ergebnis führt, ist das Auffinden von Sattelpunkten erster Ordnung (Übergangsstrukturen) komplizierter und oft

erfolglos. Entscheidend dabei ist, eine Geometrie  $\mathbf{X}$  zu finden, die sich schon sehr nahe an den gesuchten Übergangsstrukturen (*transition state*; TS) befindet. Hat man einen solchen Punkt gefunden (Intuition!), kann die Übergangsstruktur durch die Minimierung der Euklidischen Norm  $\sigma(\mathbf{X})$  des Gradienten optimiert werden.

$$\sigma(\mathbf{X}) = \sum_{i=1}^{3N} f_i^2(\mathbf{X}) = \mathbf{f}(\mathbf{X})^t \mathbf{f}(\mathbf{X}) \quad (42)$$

Die Euklidische Norm ist  $\sigma(\mathbf{X}) = 0$  am Sattelpunkt (wie an jedem anderen stationären Punkt). Ferner gilt, dass  $\sigma(\mathbf{X})$  beim Übergang vom Minimum zum Sattelpunkt ein Maximum durchläuft. Das stellt sicher, dass nach diesem Maximum (sehr nahe an der gesuchten Übergangsstruktur) die Optimierung zum Sattelpunkt verläuft. Nach Entwicklung in eine TAYLOR-Reihe und Umformung erhält man für die optimale Variation  $\mathbf{q}_n$  der kartesischen Koordinaten:

$$\begin{aligned} \mathbf{q}_{k+1} &= -(\mathbf{T}_k)^{-1} \mathbf{V}_k \\ \mathbf{T}_k &= 2\mathbf{H}_k^t \mathbf{H}_k \\ \mathbf{V}_k &= 2\mathbf{H}_k \mathbf{f}_k \end{aligned} \quad (43)$$

Wie bei den Quasi-NEWTON-Verfahren kann die HESSE-Matrix auch genähert werden, muss aber für eine erfolgreiche Lokalisierung mindestens am Startpunkt explizit berechnet werden. Liegt der Startpunkt weiter von dem Sattelpunkt entfernt, besteht die Möglichkeit, entlang eines Eigenvektors  $\mathbf{V}$ , welcher in Richtung der gesuchten Übergangsstruktur überlappt, zu optimieren:

$$\begin{aligned} \mathbf{q} &= -\mathbf{P}\mathbf{G}\mathbf{f} + \alpha\mathbf{V} \\ \mathbf{P} &= (\mathbf{I} - \mathbf{V}\mathbf{V}^t) \end{aligned} \quad (44)$$

Dabei ist  $\alpha$  ein skalierbarer Parameter. Hat man eine Übergangsstruktur lokalisiert, muss sichergestellt werden, dass es sich um einen Sattelpunkt erster Ordnung handelt. Neben der Bedingung, dass  $\mathbf{f} = 0$  ist, muss die HESSE-Matrix genau einen negativen Eigenwert haben. Danach kann um die Verbindung zwischen Minimum und Sattelpunkt (Edukt und Übergangsstruktur) eine intrinsische Reaktionskoordinate (IRC) [67,68] berechnet werden.

### 3.2.2 Reaktionswegberechnung mit der NEB-Methode

Im Gegensatz zu den unter 3.2.1 besprochenen Methoden zur Beschreibung des Reaktionsweges gibt es verschiedene Ansätze, den *minimum energy path* (MEP) „im Ganzen“ zu berechnen [69,70;71,72]. Die von JÓNSSON et al. entwickelte *nudged elastic band* – Methode (NEB) [vgl. 73,74,75] wurde im Rahmen dieser Arbeit dafür erfolgreich angewendet und soll daher im Folgenden erläutert werden.

Für die NEB-Methode wird ein elastisches Band aus  $i=N+1$  Molekül-Geometrien  $[\vec{R}_0, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N]$  formuliert, die den Anfangs- und Endzustand (Edukt und Produkt) verbinden. Im einfachsten Fall werden die  $(N - 1)$  Start-Geometrien durch lineare Interpolation der Geometrien von Anfangs- und Endzustand erzeugt (Gleichung 45). Dabei ist es günstig, diese Geometrien so zu rotieren, dass eine maximale Übereinstimmung vorliegt (Methode der kleinsten Quadrate).

$$\vec{R}_i = (i-1)(\vec{R}_0 - \vec{R}_N) / (N-1) + \vec{R}_0 \quad (45)$$

Es können aber auch Geometrien vorgegeben werden; dies ermöglicht z.B. die Formulierung möglicher unterschiedlicher Reaktionswege.

Zur Optimierung des Pfades werden für jede Geometrie Kräfte definiert, die sich zusammensetzen aus den „wirklichen“ Kräften (aus der quantenchemischen Rechnung) und einer zusätzlichen Federkraft entlang des Pfades.

$$F_i = F_i^s \Big|_{\parallel} - \nabla E(\vec{R}_i) \Big|_{\perp} \quad (46)$$

Dabei werden die Kräfte separiert, d.h. es erfolgt eine Projektion der Kräfte bezüglich einer Tangente, die für jede Geometrie entlang des Pfades über die Mittlung zweier Sekanten zwischen „benachbarten“ Geometrien definiert ist:

$$\hat{\tau}_i = \frac{\vec{R}_i - \vec{R}_{i-1}}{|\vec{R}_i - \vec{R}_{i-1}|} + \frac{\vec{R}_{i+1} - \vec{R}_i}{|\vec{R}_{i+1} - \vec{R}_i|} \quad (47)$$

Damit kann man die Anteile der „wirklichen“ Kräfte projizieren, welche senkrecht zur Tangente auftreten:

$$\nabla E(\vec{R}_i) \Big|_{\perp} = \nabla E(\vec{R}_i) - \nabla E(\vec{R}_i) \hat{\vec{\tau}}_i \quad (48)$$

Ferner werden nur die Anteile der Federkraft berücksichtigt, die parallel zur Tangente wirken:

$$F_i^s \Big|_{\parallel} = k \left[ (\vec{R}_{i+1} - \vec{R}_i) - (\vec{R}_i - \vec{R}_{i-1}) \right] \hat{\vec{\tau}}_i \hat{\vec{\tau}}_i \quad (49)$$

Die dabei eingeführte Federkonstante (Elastizitätskonstante)  $k$  ist ein frei wählbarer Parameter, der festlegt, mit welcher Kraft sich die einzelnen Geometrien entlang des Pfades abstoßen. Damit wird die Kontinuität des Pfades gewahrt. Die Größe der Federkonstante kann dabei über mehrere Größenordnungen variiert werden, ohne das Ergebnis der Pfadberechnungen wesentlich zu verändern. Dies macht deutlich, wie erfolgreich und wenig stör anfällig das Konzept der Separation der Kräfte arbeitet.

Durch Minimierung der Kräfte (46) kann der Pfad zum MEP optimiert werden. Dazu können auf Gradienten basierende Verfahren (*steepest descent*; *conjugated gradient*, Molekulardynamik [76,77]) eingesetzt werden. Im Moment besteht eine Schwäche des verwendeten Verfahrens in der relativ langsamen Konvergenz. Effektivere Optimierungsstrategien sind also notwendig.

Ein weiteres Problem ist die Genauigkeit der Lokalisierung des Sattelpunktes. Wegen der gleichmäßigen Verteilung der Geometrien entlang des Pfades kann der exakte Sattelpunkt zwar auf dem Pfad liegen, trifft aber nicht mit einer Geometrie zusammen. Um dieses Problem jedoch zu lösen, können „nach einigen Iterationsschritten der Geometrieoptimierung, lokale Maxima ausgewählt werden. Das sind Geometrien, welche auf einem Abschnitt des Pfades die höchste Energie haben. Für diese Geometrien werden die Kräfte abweichend definiert:

$$F_{i_{\max}} = -\nabla E(\vec{R}_{i_{\max}}) + 2\nabla E(\vec{R}_{i_{\max}}) \hat{\vec{\tau}}_{i_{\max}} \hat{\vec{\tau}}_{i_{\max}} \quad (50)$$

Diese Geometrien bewegen sich nun entlang des Pfades „bergauf“. Dadurch können die Sattelpunkte exakt bestimmt werden.

$$k_i' = \begin{cases} k_{\max} - \Delta k \left( \frac{E_{\max} - E_i}{E_{\max} - E_{ref}} \right) : E_i < E_{ref} \\ k_{\max} - \Delta k : E_i < E_{ref} \end{cases} \quad (51)$$

Zusätzlich kann durch eine variable Federkonstante (Elastizitätskonstante)  $k$  (51) eine Anhäufung von Geometrien um den Sattelpunkt erreicht werden.



### 3.3 Technische Details

Für die quantenchemischen Berechnungen in der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Programme benutzt. Alle *ab initio* und B3LYP-Geometrieoptimierungen und *single-point*-Berechnungen wurden mit dem Gaussian98 [78] Programmpaket durchgeführt. Basissätze, SCF- und Geometrieoptimierungs-Algorithmen usw. entsprechen, soweit nicht anders angegeben, den im Programm implementierten Standardeinstellungen.

Für die NBO-Analyse wurde das Programm NBO 4.0 [79] implementiert in dem GAMESS-Paket [80] genutzt. Die DFTB-Rechnungen wurden ladungsselbstkonsistent (SCC-DFTB) mit dem Paderborner DFTB-Programm [81,82] und den dort verfügbaren SLATER-KOSTER-Files [83,84] ausgeführt. Für die Übergangsstrukturoptimierung und die Berechnung der thermodynamischen Daten mit DFTB wurden die entsprechenden Routinen aus MOPAC2000 [85] verwendet.

Der ursprüngliche NEB-Code kommt von Paul Maragakis [86,87], wurde aber im Rahmen dieser Arbeit für die Verwendung an organischen Reaktionen angepasst. Zusätzlich wurden die vorgeschlagenen [71,72] Verbesserungen (*climbing image* und *improved tangent*) implementiert.

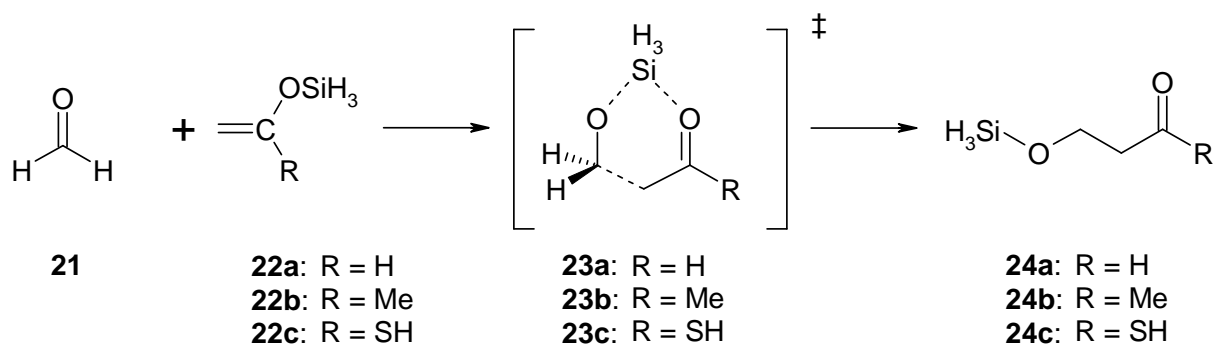
## 4 Berechnungen zum Mechanismus der MUKAIYAMA-Aldolreaktion

Die Beschreibung des Reaktionsmechanismus der MUKAIYAMA-Aldolreaktion, katalysiert bzw. vermittelt von kleineren achiralen LEWIS-Säuren wie  $\text{BF}_3$  und  $\text{TiCl}_4$ , steht im Zentrum dieses Kapitels.

### 4.1 Zum Mechanismus der unkatalysierten Reaktion

Im Gegensatz zu anderen Enolaten, wie z.B. Borenolat [88,89,90,91], reagieren unaktivierte Silylenolether nicht mit Carbonylverbindungen [vgl. 92,93]. Für den Vergleich mit der katalysierten Reaktion ist es aber notwendig, zuerst die unkatalysierte Reaktion zu betrachten. Als einfachstes Modellsystem für die unkatalysierte Reaktion wurde die Reaktion von Formaldehyd **21** mit verschiedenen substituierten Trihydrosilylenolethern **22** (Schema 10) untersucht. Die ausgewählten Silylenolether entsprechen dabei mit  $\text{R}=\text{H}$  (**22a**) dem einfachsten möglichen Modell, mit  $\text{R}=\text{Me}$  (**22b**) einem Modell mit einem organischen Rest (vgl. auch 4.3) sowie mit  $\text{R}=\text{SH}$  (**22c**) einem Modell für die Reaktion mit Silyl-S-ketenacetal (O-silyl-keten-monothioacetal).

Schema 10



Die Reaktion verläuft konzertiert über eine 6-gliedrige Übergangsstruktur **23** in Boot- oder Sessel-Form. In Tabelle 1 sind die mit verschiedenen Methoden berechneten Aktivierungs- und Reaktionsenergien für die Reaktionen aufgeführt.

**Tabelle 1.** Relative Energien der stationären Punkte der unkatalysierten Reaktion entsprechend Schema 10

	Edukte	TS-Boot	TS-Sessel	Produkt
	<b>21+22a</b>	<b>23a</b>	<b>23a</b>	<b>24a</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	11.80	14.26	-28.96
$\Delta E_{\text{DFT}} + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	15.34	17.52	-24.94
$\Delta G_{\text{DFT}}^{\text{a)b)c)}$	0	28.05	29.66	-14.31
$\Delta E_{\text{MP2/6-31G}^*}^{\text{a)d)}$	0	13.10	15.51	-32.55
$\Delta E_{\text{MP2/VDZ}}^{\text{a)e)}$	0	13.39	15.29	-30.61
$\Delta E_{\text{CCSD(T)/VDZ}}^{\text{a)f)}$	0	16.74	18.89	-28.39
	<b>21+22b</b>	<b>23b</b>	<b>23b</b>	<b>24b</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	9.58	12.34	-30.92
$\Delta E_{\text{DFT}} + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	12.89	15.46	-26.95
$\Delta G_{\text{DFT}}^{\text{a)b)c)}$	0	25.61	27.87	-16.89
$\Delta E_{\text{MP2/6-31G}^*}^{\text{a)d)}$	0	10.28	12.85	-34.26
$\Delta E_{\text{MP2/VDZ}}^{\text{a)e)}$	0	10.77	12.77	-32.11
$\Delta E_{\text{CCSD(T)/VDZ}}^{\text{a)f)}$	0	14.01	16.27	-30.16
	<b>21+22c</b>	<b>23c</b>	<b>23c</b>	<b>24c</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	5.83	7.70	-40.81
$\Delta E_{\text{DFT}} + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	9.18	10.91	-36.19
$\Delta G_{\text{DFT}}^{\text{a)b)c)}$	0	22.39	23.89	-25.46
$\Delta E_{\text{MP2/6-31G}^*}^{\text{a)d)}$	0	6.18	7.55	-43.68
$\Delta E_{\text{MP2/VDZ}}^{\text{a)e)}$	0	6.09	7.01	-42.01
$\Delta E_{\text{CCSD(T)/VDZ}}^{\text{a)f)}$	0	9.56	10.77	-39.62

<sup>a)</sup> kcal/mol, <sup>b)</sup> B3LYP/6-31G\*, <sup>c)</sup> 298 K, <sup>d)</sup> MP2(Full)/6-31G\*, <sup>e)</sup> MP2(Full)/cc-pVDZ,

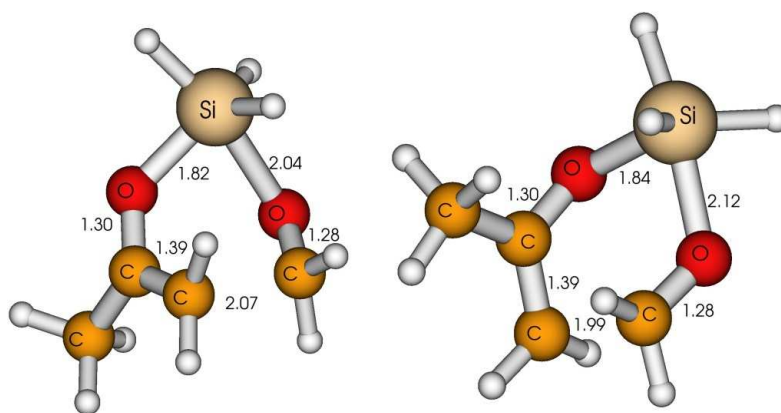
<sup>f)</sup> MP2(Full)/cc-pVDZ//CCSD(T)/cc-pVDZ

Aus den angegebenen Werten lassen sich wichtige Trendaussagen für das untersuchte Reaktionssystem ableiten.

Die bootförmige Übergangsstruktur ist für alle berechneten Reaktionen etwa 2 kcal/mol stabiler als die sesselförmige (Abbildung 4). Für das einfachste mögliche Reaktionsmodell Formaldehyd **21** mit Trihydrosilylenolether **22a** ergibt B3LYP eine Aktivierungsenergie von 11,8 kcal/mol. Die Berücksichtigung der Nullpunktschwingungsenergie erhöht die Barriere um etwa 3,5 kcal/mol auf 15,3 kcal/mol. Die Einbeziehung thermodynamischer Korrekturen ergibt eine freie Aktivierungsenthalpie von 28 kcal/mol. Die mit MP2 und CCSD(T) erhaltenen Ergebnisse stimmen qualitativ mit den für B3LYP erhaltenen Werten überein. Die Reaktionsbarriere wird allerdings offensichtlich von B3LYP leicht unterbewertet, CCSD(T) liefert mit 16,7 kcal/mol eine um 4,9 kcal höhere Barriere. Die Reaktionsenergie wird mit B3LYP, in guter Übereinstimmung mit CCSD(T), zu etwa -29 kcal/mol bestimmt. Für die freie Reaktionsenthalpie ergibt B3LYP -14,3 kcal/mol.

**Abbildung 4.** Boot- und sesselförmige Übergangsstruktur **23b** (MP2/6-31G\*)

Zahlenangaben: Bindungslänge in Å



Geht man zum Methyl-substituierten Trihydrosilylenolether **22b** über, so wird die Barriere um etwa 2 kcal/mol auf 9,6 kcal/mol (B3LYP) abgesenkt. Auch die Reaktionsenergie wird mit -31 kcal/mol (B3LYP) um etwa 2 kcal/mol stärker exotherm berechnet. Diese Differenzen (verglichen mit **22a**) ist für alle verwendeten Methoden etwa konstant, so dass man von einem Effekt der Methylgruppe ausgehen kann.

Für die Reaktion mit Silyl-S-ketenacetal **22c** ist die Barriere, wieder verglichen mit **22a**, um etwa 4 kcal/mol auf 5,8 kcal/mol (B3LYP) verringert, und die Reaktionsenergie ist mit -40,8 kcal/mol mehr als 10 kcal/mol größer. Auch für die Einführung der SH-Gruppe sind



**Tabelle 2.** Relative Energien der stationären Punkte der unkatalysierten Reaktion entsprechend Schema 11

	Edukte	TS	Produkt
	<b>21+25a</b>	<b>26a</b>	<b>27a</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	19.58	-28.86
$\Delta E_{\text{DFT}} + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	22.77	-24.95
$\Delta G_{\text{DFT}}^{\text{a)b)c)}$	0	35.70	-14.53
$\Delta E_{\text{MP2/6-31G}^*}^{\text{a)d)}$	0	18.51	-32.57
$\Delta E_{\text{MP2/VDZ}}^{\text{a)e)}$	0	17.30	-30.73
	<b>21+25b</b>	<b>26b</b>	<b>27b</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	17.13	-30.94
$\Delta E_{\text{DFT}} + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	19.95	-27.03
$\Delta G_{\text{DFT}}^{\text{a)b)c)}$	0	32.70	-16.94
$\Delta E_{\text{MP2/6-31G}^*}^{\text{a)d)}$	0	15.57	-34.29
$\Delta E_{\text{MP2/VDZ}}^{\text{a)e)}$	0	14.63	-32.26
	<b>21+25c</b>	<b>26c</b>	<b>27c</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	13.75	-39.92
$\Delta E_{\text{DFT}} + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	16.69	-35.49
$\Delta G_{\text{DFT}}^{\text{a)b)c)}$	0	29.80	-23.63
$\Delta E_{\text{MP2/6-31G}^*}^{\text{a)d)}$	0	12.53	-42.15
$\Delta E_{\text{MP2/VDZ}}^{\text{a)e)}$	0	10.89	-40.85

<sup>a)</sup> kcal/mol, <sup>b)</sup> B3LYP/6-31G\*, <sup>c)</sup> 298 K, <sup>d)</sup> MP2(Full)/6-31G\*, <sup>e)</sup> MP2(Full)/cc-pVDZ

Vergleicht man die Ergebnisse (Tabelle 2) mit denen für Trihydrosilylenolether (Tabelle 1), so stellt man fest, dass es nur eine systematische Abweichung gibt. Die Werte für die Aktivierungsbarriere sind dabei um etwa 8 kcal/mol größer. Die berechneten Reaktionsenergien sind fast identisch. Auch alle für die verschieden substituierten Trihydrosilylenolether besprochenen Tendenzen sind übertragbar. Die wichtigsten Aussagen, die sich aus der Behandlung der unkatalysierten MUKAIYAMA-Aldolreaktion ableiten lassen, können wie folgt stichpunktartig zusammengefasst werden:

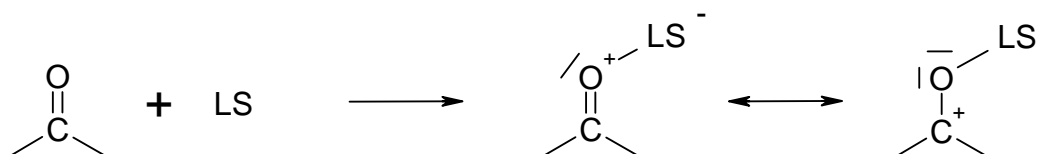
- Die Reaktion verläuft konzertiert, über eine 6-gliedrige Übergangsstruktur.

- B3LYP/6-31G\* liefert für diese Reaktion mit genaueren quantenchemischen Methoden (z.B. CCSD(T)/cc-VDZ) vergleichbare Ergebnisse, wobei die Barriere um bis zu 5 kcal/mol unterbewertet wird.
- Beim Übergang vom Modell Trihydrosilylenolether zum Trimethylsilylenolether vergrößert sich die Barriere um etwa 8 kcal/mol.
- Für die Reaktion mit Silyl-S-ketenacetal ergeben sich im Vergleich zum anders substituierten Silylenolether eine deutlich geringere Barriere ( $\approx 4$  kcal/mol) sowie eine größere Reaktionsenergie ( $\approx 10$  kcal/mol).

## 4.2 Koordinative Bindung des Aldehyds

Die katalytische oder vermittelnde Funktion der LEWIS-Säure (LS) [94,95,96] besteht in der Fähigkeit, die Carbonylverbindung koordinativ zu binden (Schema 12). Die Carbonylverbindung fungiert als LEWIS-Base dabei als Elektronendonator. Diese Elektronenverschiebung erleichtert einen nucleophilen Angriff am C-Atom.

**Schema 12**

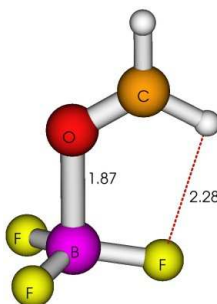


Es gibt eine Reihe von experimentellen und theoretischen Untersuchungen, die sich mit der Struktur und den Eigenschaften solcher Komplexe beschäftigen[22]. Für die Stereochemie von mit LEWIS-Säure katalysierten Reaktionen ist dabei die Konformation der O-LS Bindung (Schema 12) von besonderem Interesse, insbesondere bei enantioselektiven Reaktionen (vgl. 5.2). Da bei den in diesem Kapitel besprochenen Modellreaktionen die Stereochemie noch keine Rolle spielt, werden in diesem Abschnitt am Beispiel der koordinativen Bindung von Formaldehyd an Bortrifluorid nur einige allgemeine Aspekte dieser Bindung besprochen.

In Abbildung 6 ist die Struktur des Formaldehyd-Bortrifluorid-Komplexes dargestellt. Die Komplexbildungsreaktion ist mit  $-10,5 \text{ kcal/mol}$  (MP2/6-31G\*) stark exotherm. Der B-O-Abstand hat mit  $1,87 \text{ \AA}$  deutlichen Bindungscharakter.

**Abbildung 6.** Formaldehyd-Bortrifluorid-Komplex (MP2/6-31G\*)

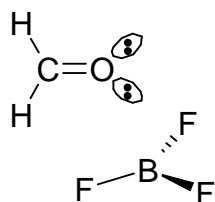
Zahlenangaben: Bindungslänge in  $\text{\AA}$



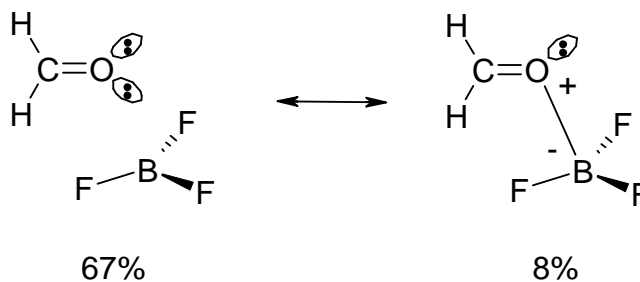
Um den Ursprung dieser Bindung zu diskutieren, ist es sehr nützlich, die Molekülorbitale zu lokalisieren. Besonders die sogenannten *natural bond orbitals* (NBOs), die von WEINHOLD eingeführt wurden, sind für eine solche Diskussion insofern geeignet, als die Störungstheoretische Abschätzung 2.-Ordnung der Donor-Acceptor-Wechselwirkung in der NBO-Basis und die darauf aufbauende *natural resonance theory* auch eine Interpretation von Delokalisierungen ermöglicht.

So ergibt sich für das hier besprochene  $\text{BF}_3$ -Formaldehyd-Addukt als führende LEWIS-Struktur die Struktur der getrennten Moleküle (Abbildung 7), allerdings mit einer sehr starken Donor-Acceptor-Wechselwirkung zwischen einem Elektronenpaar des Sauerstoffs (Donor) und der Elektronenlücke des Bors (Acceptor).

**Abbildung 7.** LEWIS-Struktur 29



**Abbildung 8.** Resonanz Struktur 29

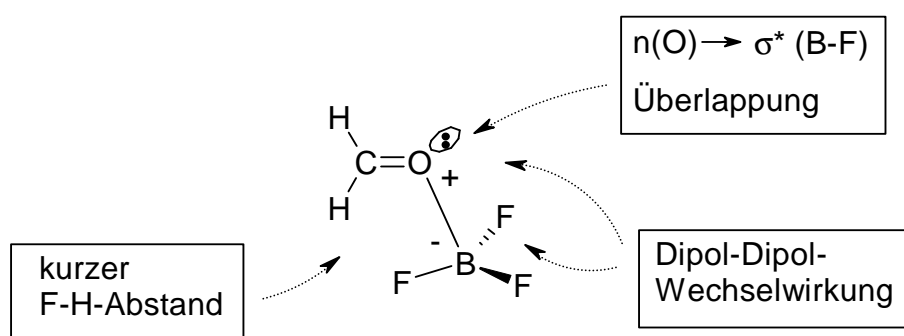


Beschreibt man diese Delokalisierung im Rahmen der *natural resonance theory* durch eine Anzahl gewichteter LEWIS-Resonanzstrukturen (Abbildung 8), so erhält man einen guten Ein-



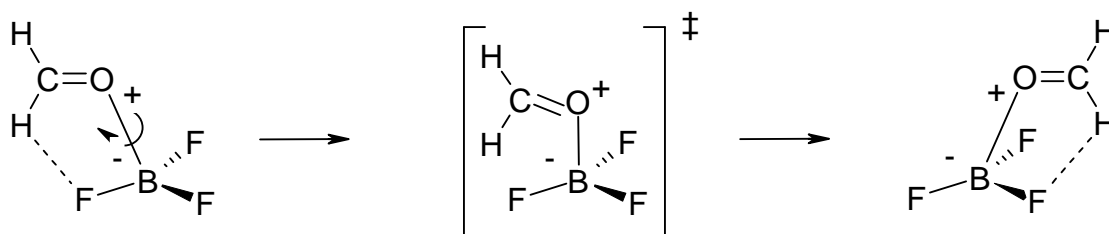
blick in die hauptsächliche Wechselwirkung in diesem Komplex. Neben dieser starken Donor-Acceptor-Wechselwirkung sind für die Konformation aber noch weitere Faktoren zu beachten. Insbesondere die Tatsache, dass das Formylproton in einer Ebene mit einer B-F-Bindung liegt (siehe auch Röntgenkristallstrukturanalyse [97]), ist Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen, denn eine solche zusätzliche Wechselwirkung ist ein wichtiger Faktor zur Erklärung von Stereoselektivität. In Abbildung 9 sind schematisch mögliche Erklärungen für die Konformation dargestellt.

**Abbildung 9.** Mögliche Erklärungen für die Konformation des  $\text{BF}_3$ -Formaldehyd-Komplexes



Die Delokalisierung in der NBO-Basis des nicht-komplexierenden Elektronenpaares am Sauerstoff mit den ekliptischen antibindenden B-F- $\sigma$ -Orbitalen beträgt nur 0,8 kcal/mol, dieser anomere stereoelektronische Effekt reicht also wie von COREY vermutet [98,99,100,101] nicht zur Erklärung der Konformation aus. Stattdessen wurde von COREY eine Formyl C-H $\cdots$ F-Wasserstoffbrückenbindung vorgeschlagen. Der H—F Abstand ist mit 2,28 Å deutlich kleiner als die Summe der VAN-DER-WAALS-Radien von H (1,20 Å) und F (1,47 Å) mit 2,67 Å.

**Schema 13**



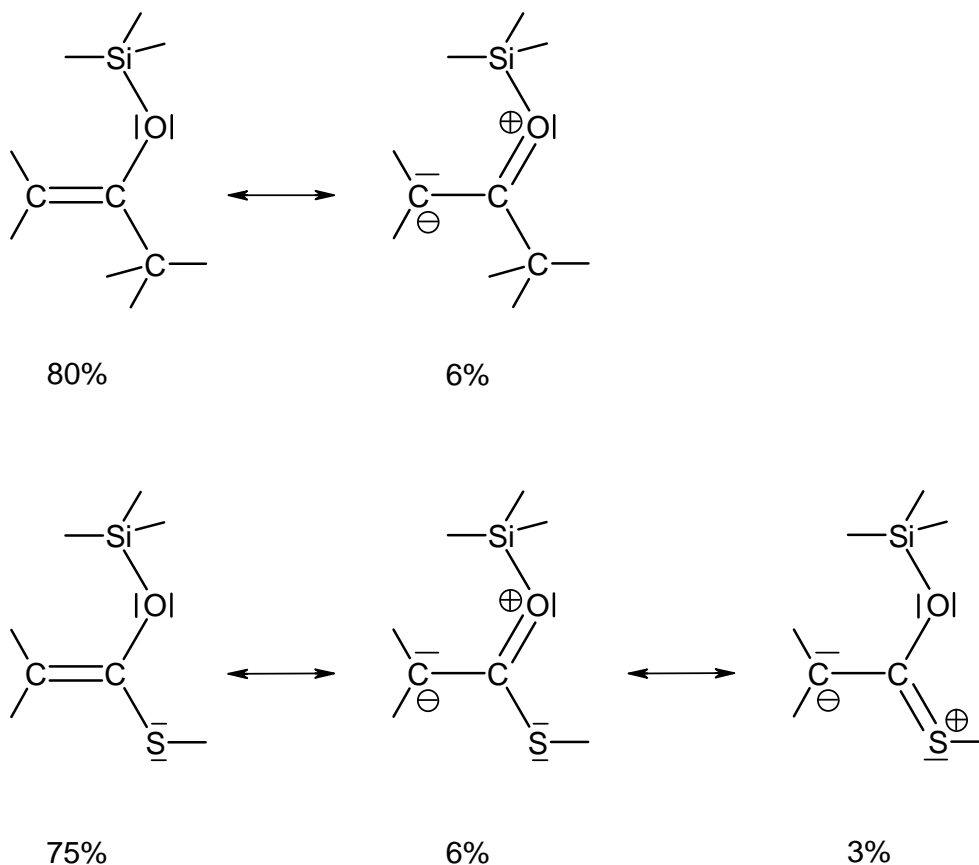
Für die Rotation um die B-O-Bindung unter Lösung der C-H $\cdots$ F-Brücke (Schema 13) erhält man eine Barriere von 0,79 kcal/mol (MP2/6-31G\*). Es ist aber nicht möglich, die verschiedenen Wechselwirkungen zu separieren; auch im Übergangszustand (Schema 13) gibt es

attraktive F-H-Wechselwirkungen und  $n(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{B-F})$  Überlappung. Die bevorzugte Konformation mit dem Formyl-Proton und einer B-F-Bindung in einer Ebene ist sicher auf eine Kombination der verschiedenen Faktoren zurückzuführen. Dennoch ist die Entdeckung der C-H...F-Wasserstoffbrückenbindung die eleganteste Erklärung und erweist sich als sehr hilfreich bei der Interpretation der Struktur vieler Aldehyd-LEWIS-Säure-Komplexe und der LEWIS-Säure katalysierten Reaktionen.

### 4.3 Geometrische und elektronische Struktur des Silylenolethers

In der MUKAIYAMA-Aldolreaktion fungiert der Silylenolether bei der Knüpfung der C-C-Bindung als Elektronendonator, der den Reaktionspartner mit dem nucleophilen Kohlenstoffatom angreift. Die gewichteten Resonanzstrukturen aus der *natural resonance theory*, die in Abbildung 10 dargestellt sind, veranschaulichen sehr gut diese Eigenschaft.

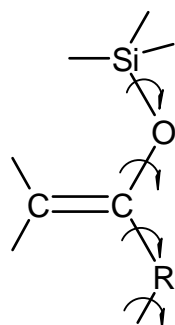
**Abbildung 10.** Führende Resonanzstrukturen der Silylenolether und des Silyl-S-ketenacetals



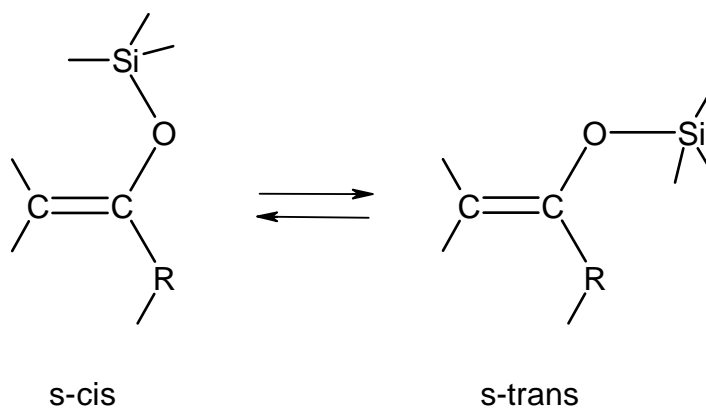
Diese Resonanzstrukturen zeigen auch, dass beim Silyl-S-ketenacetal das Schwefelatom in die Resonanz einbezogen ist. Dadurch bekommt das Kohlenstoffatom einen stärker nucleophilen Charakter. Dies ist ohne Zweifel der Grund für die deutlich geringere Barriere der unkatalysierten Reaktion von Silyl-S-ketenacetal mit Formaldehyd (vgl. 4.1). Trotzdem ist die Barriere ohne Aktivierung der Reaktionspartner unter milden Reaktionsbedingungen zu hoch, und es kommt nicht zu einer Reaktion. Andere Enolate wie z.B. Borenolate reagieren dagegen ohne zusätzliche Aktivierung mit Aldehyden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die geometrische Struktur der Silylenolether, denn prinzipiell sind eine Reihe von Rotameren möglich (Schema 14).

**Schema 14**

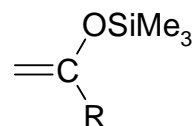


**Schema 15**



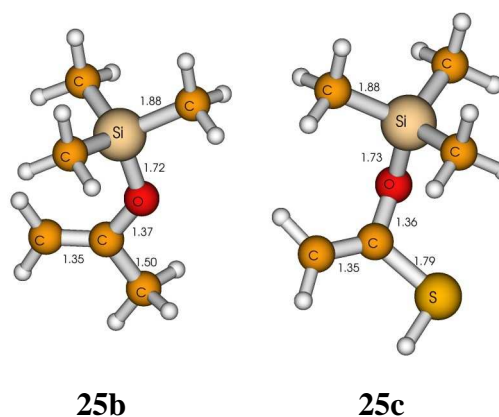
Besonders die Konformation der Silylgruppe ist von Interesse. Da die C-O-Bindung infolge des partiellen Doppelbindungscharakters (vgl. Abbildung 10) nicht völlig frei drehbar ist, spricht man hier von einer *s-cis* / *s-trans*-Isomerie. Röntgenkristallstrukturen haben (vergleichbar mit den Alkylvinylethern) ohne besondere sterische Hinderungen eine *s-cis*-Konformation [102,103,104].

Schema 16



**25a:** R = H  
**25b:** R = Me  
**25c:** R = SH

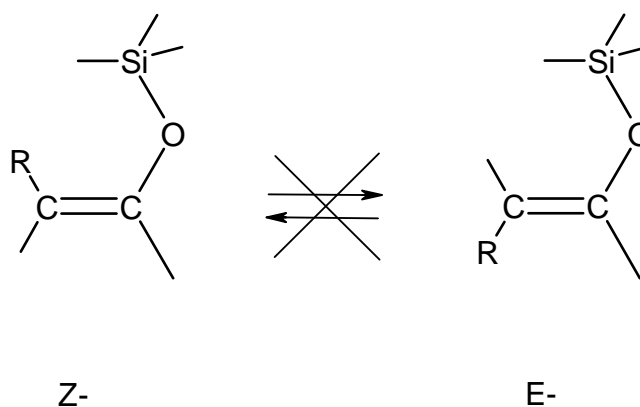
Abbildung 11. Geometrie (B3LYP) **25b**; **25c**



Für den Silylenolether **25b** sowie das Silyl-S-ketenacetal **25c** (Schema 16) ergeben sich bei der Geometrieoptimierung (B3LYP/6-31G\*) eine *s-cis*-Konformation (Abbildung 11), während die *s-trans* Struktur offenbar kein stationärer Punkt auf der Potentialhyperfläche ist. Allerdings ist beim Silylenolether **25a** (mit R=H) die *s-trans*-Form 1,2 kcal/mol stabiler als die *s-cis*-Form. Die in Übereinstimmung mit Röntgenkristallstrukturen gefundene Bevorzugung der *s-cis*-Konformation geht also nicht nur auf stereoelektronische Effekte zurück, da ohne sterische Hinderung auch die *s-trans*-Form stabiler sein kann. Eine eingeschränkte Mannigfaltigkeit der verschiedenen Rotamere in der Übergangsstruktur kann also nicht von vornherein angenommen werden.

Es sei noch erwähnt, dass bei substituierten Silylenolethern neben der besprochenen *s-cis* / *s-trans*-Isomerie eine *Z* / *E*-Isomerie existiert (Schema 17).

Schema 17

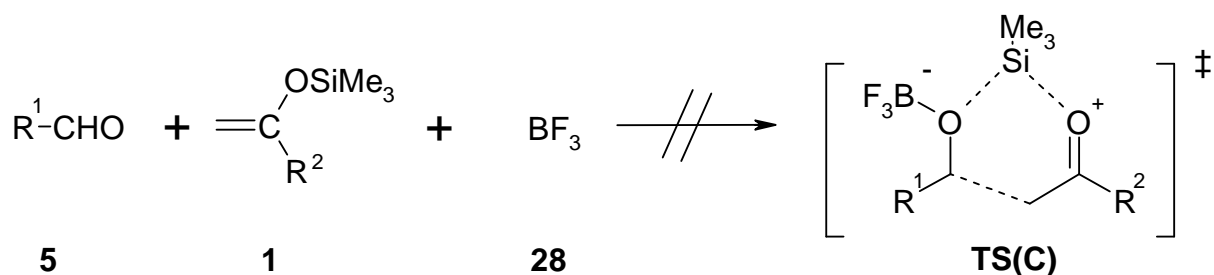


#### 4.4 Mechanismus der mit Bortrifluorid vermittelten Reaktion

Zur theoretischen Beschreibung des Mechanismus der Bortrifluorid-vermittelten Reaktion von Formaldehyd mit verschiedenen substituierten Silylenolethern wurde die Potentialfläche auf DFT (B3LYP) – Niveau nach stationären Punkten wie Übergangszuständen und Intermediaten abgesucht.

Als erstes Ergebnis kann festgehalten werden, dass in keinem Fall ein cyclischer Übergangszustand **TS(C)** für eine konzertierte Reaktion entsprechend der unkatalysierten Reaktion gefunden wurde (Schema 18).

**Schema 18**



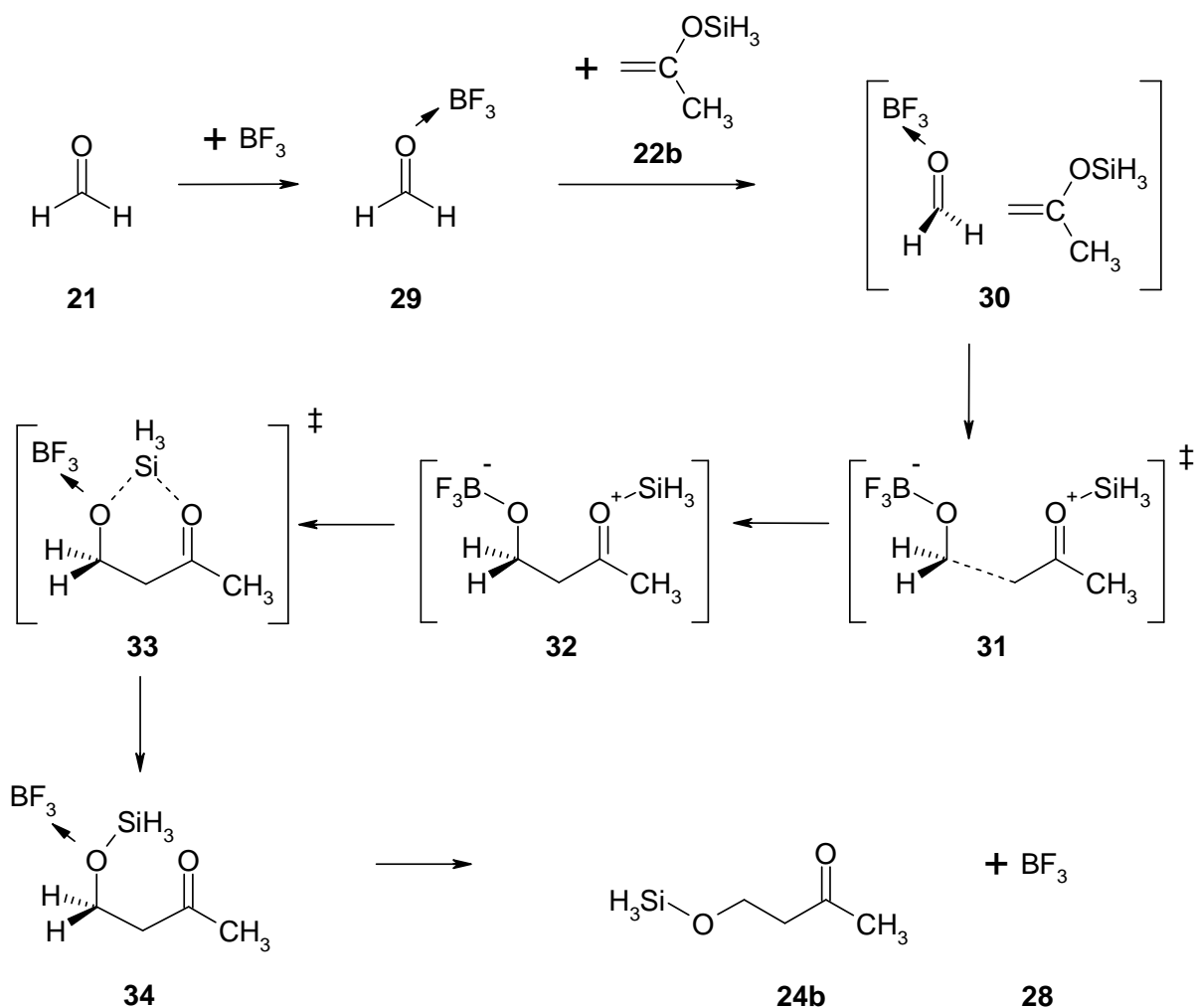
Für die Knüpfung der C-C-Bindung wurden für die verschiedenen substituierten Silylenolether Übergangszustände gefunden, die durch eine entsprechende imaginäre Frequenz in der HESSE-Matrix charakterisiert werden konnten. Allerdings soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass die Potentialfläche dieser Reaktion extrem flach ist [105]. Die imaginäre Frequenz in der HESSE-Matrix ist in der Regel sehr klein (typischerweise etwa  $150\text{ cm}^{-1}$ ), und die Optimierung der Übergangsstrukturen gestaltet sich unter Verwendung der üblichen Quasi-NEWTON-Methoden sehr schwierig.

Trotzdem konnten meist mehrere Übergangsstrukturen optimiert werden, von denen, soweit dies möglich war, intrinsische Reaktionskoordinaten zu den entsprechenden Minima berechnet wurden. Bei den im Folgenden diskutierten Mechanismen handelt es sich also um weitgehend abgesicherte Reaktionswege über die energetisch günstigsten Übergangszustände.

#### 4.4.1 Trihydrosilylenolether - mit intramolekularem Silyltransfer

Als Modellsystem wurde zunächst wieder die Reaktion von Trihydrosilylenolether **22b** mit Formaldehyd **21** unter Beteiligung von Bortrifluorid **28** untersucht. Dabei konnte ein Reaktionsweg (Schema 19) gefunden werden, der einem Mechanismus mit intramolekularem Transfer der Silylgruppe entspricht, wie er in Schema 4 (2.1) vorgeschlagen wurde. In Tabelle 3 sind die Energien der stationären Punkte auf der Potentialfläche relativ zur Energie der Ausgangsstoffe angegeben.

**Schema 19**



**Tabelle 3.** Relative Energien der stationären Punkte der  $\text{BF}_3$ -katalysierten Reaktion entsprechend Schema 19

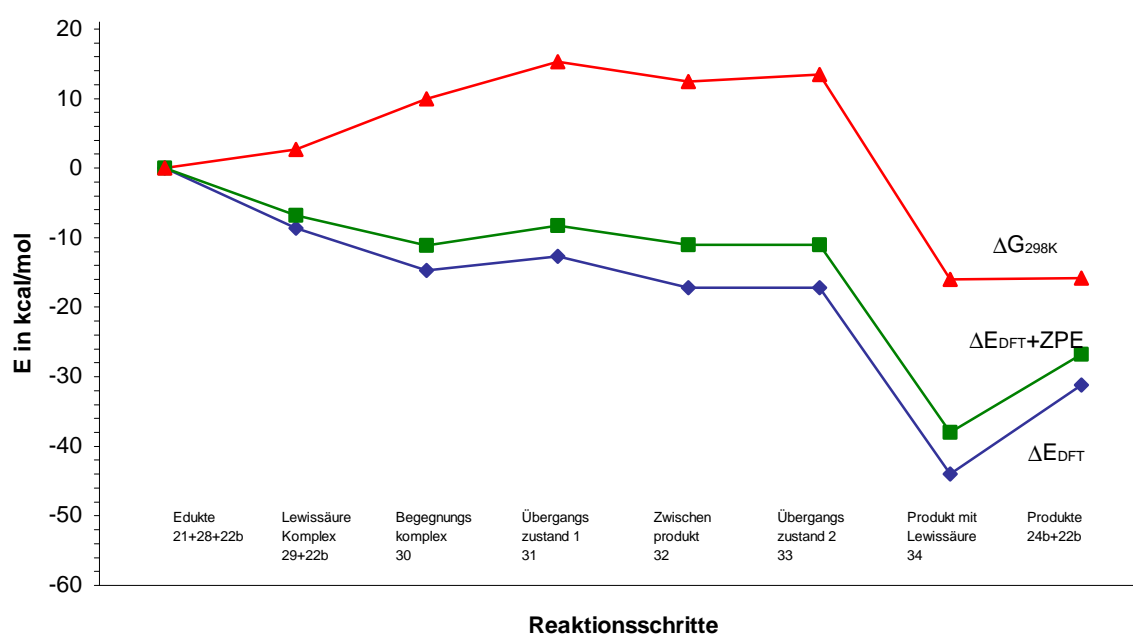
	Edukte	Lewisäure Komplex	Begegnungs komplex	Übergangs zustand 1	Zwischen produkt	Übergangs zustand 2	Produkt mit Lewisäure	Produkte
	<b>21+28+22b</b>	<b>29+22b</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>24b+22b</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	-8.62	-14.69	-12.70	-17.21	-17.18	-44.02	-30.92
$\Delta E + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	-6.78	-11.10	-8.24	-11.04	-11.06	-38.00	-26.95
$\Delta G^{\text{a)b)c)}$	0	+2.65	+10.00	+15.27	+12.44	+13.44	-15.97	-16.89
$\Delta E_{\text{MP2}}^{\text{d)b)}$	0	-10.49	-17.95	-14.27	-	-	-53.85	-34.26

<sup>a)</sup> B3LYP/6-31G\*, <sup>b)</sup> in kcal/mol, <sup>c)</sup> 298 K, <sup>d)</sup> MP2/6-31G\*

Wie bereits unter 4.1 erörtert, gilt natürlich auch hier, dass Trihydrosilylenolether nur ein eingeschränkt verwendbares Modell für Trimethylsilylenolether bieten. Aber z.B. ist ein Vergleich der B3LYP Berechnungen mit MP2 möglich.

Die Reaktion (Schema 19, Tabelle 3) verläuft also über einen schrittweisen Mechanismus, bei dem nach der Bildung des LEWIS-Säure Komplexes **29** zuerst die C-C Bindung geknüpft wird. Der Übergangszustand **31** dafür liegt energetisch nicht nur unter den Ausgangsstoffen (**21+28+22b**), sondern auch unter dem LEWIS-Säure Komplex (**29+22b**). Das ist nur damit zu erklären, dass ein Begegnungskomplex **30** existiert, welcher auch durch Geometrieoptimierung gefunden wurde. Die Barriere von diesem Begegnungskomplex **30** zur Knüpfung der C-C-Bindung beträgt dann nur 2 kcal/mol und führt zu einem Zwischenprodukt **32**, das 4,5 kcal/mol unter dem Übergangszustand **31** liegt. Der Übergangszustand **33** für den Transfer der Trihydrosilylgruppe ist mit 0,03 kcal/mol praktisch energetisch auf gleicher Höhe wie das Zwischenprodukt **32**. Die Potentialfläche ist in dieser Region somit extrem flach. Danach liegt das Produkt **34** 26,8 kcal/mol unter dem Zwischenprodukt **32**. Allerdings ist das Bortrifluorid **28** noch koordinativ gebunden. Das endgültige Produkt ohne Bortrifluorid **28** liegt dann **24b**, 14,9 kcal/mol über dem Produkt-Bortrifluorid-Komplex **34**. In Abbildung 12 ist dieser Reaktionsverlauf grafisch dargestellt (blaue Linie).

**Abbildung 12.** Grafische Darstellung des energetischen Verlaufes der  $\text{BF}_3$ -katalysierten Reaktion entsprechend Schema 19



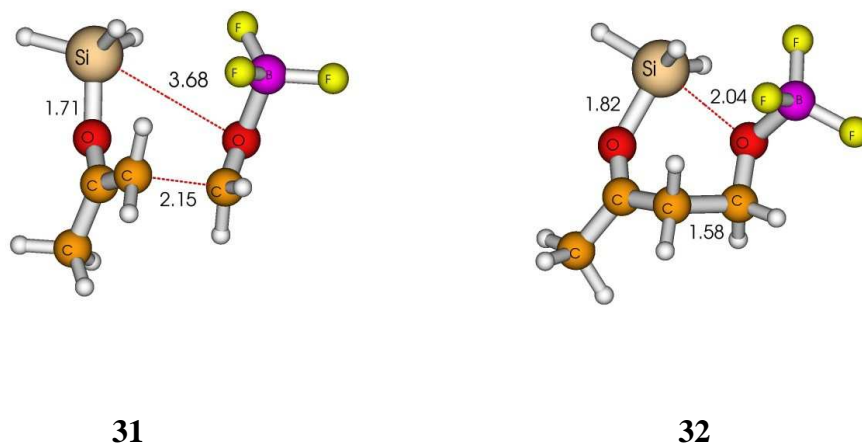


Die Einbeziehung der Nullpunktschwingungsenergie verändert den energetischen Verlauf der Reaktion nur unwesentlich (Abbildung 12, Tabelle 3). Aber die Einbeziehung thermodynamischer Korrekturen (Abbildung 12, rote Kurve) ergibt energetisch ein völlig anderes Bild. Das ist relativ leicht zu verstehen, wenn man bedenkt, dass die entropischen Beiträge sehr groß sein müssen, da im Verlauf der Reaktion aus drei getrennten Molekülen ein Aggregat durchlaufen wird. Das Bild der Reaktion, das sich aus der freien Enthalpie ergibt, ist natürlich viel sinnvoller, denn die Reaktion verläuft jetzt über eine Barriere **31**, die 15,3 kcal/mol über der freien Enthalpie der Ausgangsstoffe liegt. Die freie Aktivierungsenthalpie der unkatalysierten Reaktion über **23b** beträgt 25,6 kcal/mol (Tabelle 1), und die freie Reaktionsenthalpie ist natürlich mit -16,9 kcal/mol gleich. Die katalytische Wirkung des Bortrifluorids führt also zu einer Senkung der Barriere um 10 kcal/mol.

Der hier berechnete mehrstufige Reaktionsverlauf für die MUKAIYAMA-Aldolreaktion wird im Laufe der vorliegenden Arbeit in seinen Grundzügen immer wiederkehren. Insofern erscheint diese erste Betrachtung sinnvoll; wegen des starken Modellcharakters der hier berechneten Moleküle soll aber eine detaillierte Diskussion der Geometrie (und der damit verbundenen Stereochemie) der Übergangsstrukturen erst an realitätsnäheren Molekülen erfolgen. In Abbildung 13 ist die Geometrie der Übergangsstruktur **31** und des Zwischenproduktes **32** dargestellt. Der Pfad zwischen diesen beiden Punkten wurde durch Berechnung der intrinsischen Reaktionskoordinate sichergestellt.

**Abbildung 13.** Geometrie (B3LYP) der Übergangsstruktur **31** und des Zwischenproduktes **32**

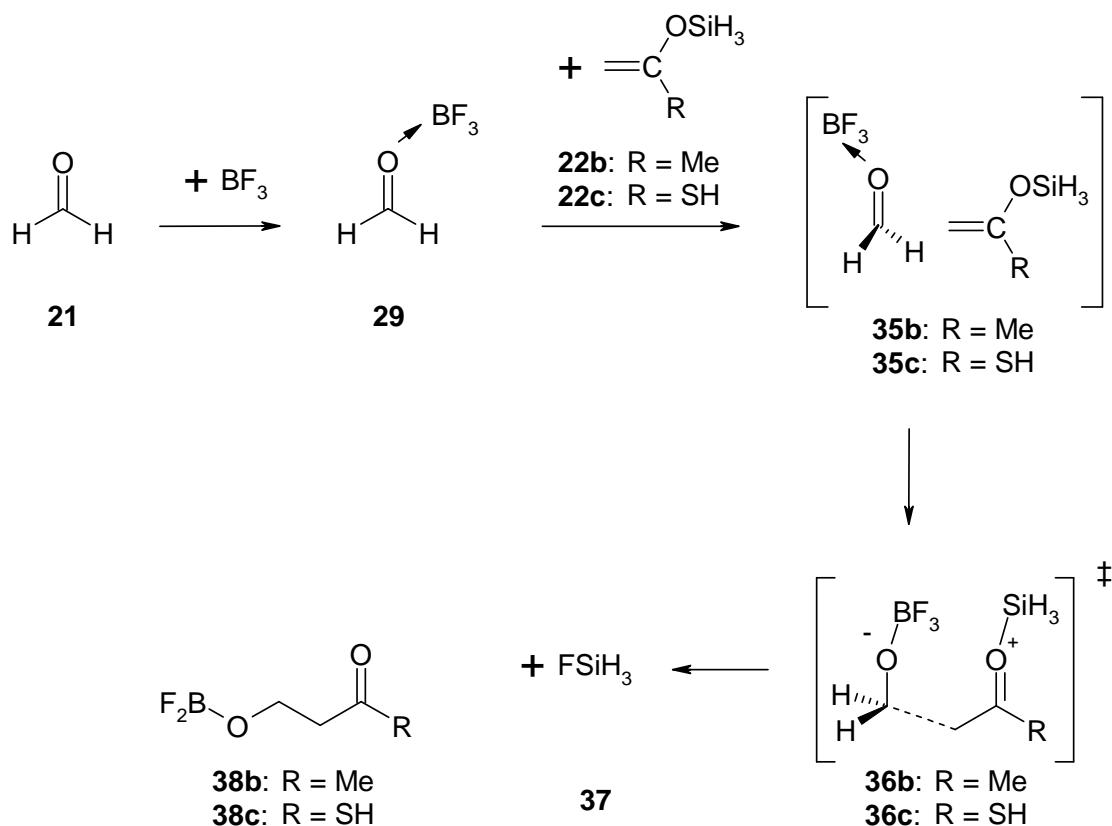
Zahlenangaben: Bindungslänge in Å



#### 4.4.2 Trihydrosilylenolether - mit Fluor-Transfer

Neben dem bisher besprochenen Mechanismus konnte für die Reaktion von Trihydrosilylenolether **22b** sowie Silyl-S-ketenacetal **22c** mit Formaldehyd **21** und Bortrifluorid **28** ein Reaktionsweg (Schema 20) berechnet werden, der einem Mechanismus mit intermolekularem Transfer der Silylgruppe entspricht (Schema 4, 2.1).

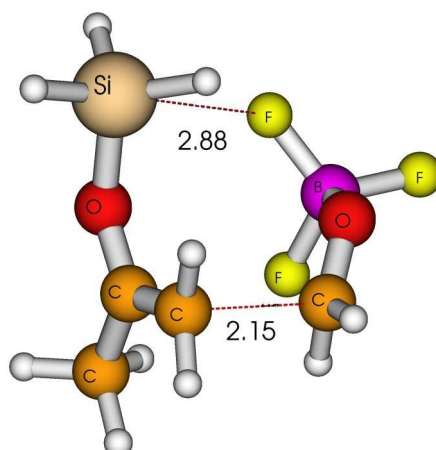
**Schema 20**



Bei diesem Reaktionsweg wird Fluoratom auf die Silylgruppe übertragen und damit Silylfluorid **37** freigesetzt. Dieses kann dann prinzipiell ebenfalls die Reaktion katalysieren (vgl. Schema 5), weshalb dieser Mechanismus auch als intermolekularer Silyltransfer aufgefasst werden kann, wie von BOSNICH und CARREIRA [8,9] vorgeschlagen.

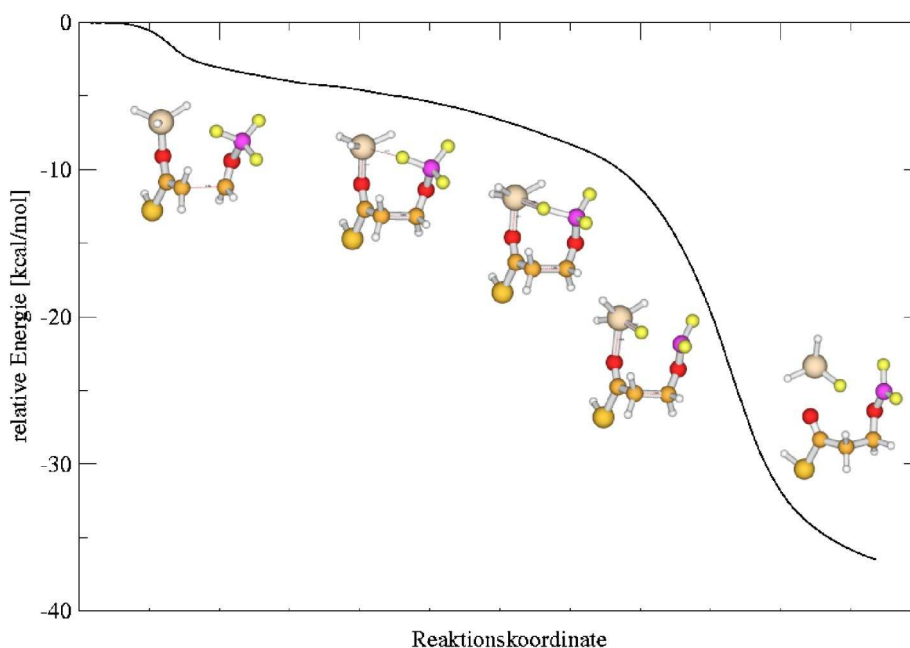
Bei der Reaktion des Silylenolethers **22b** verläuft die Reaktion über den Übergangszustand **36b**, der dem Übergangszustand **31** (Schema 20) ähnelt, aber die Silylgruppe hat mit 2,88Å einen geringeren Abstand zu einem Fluoratom (Abbildung 14).

**Abbildung 14.** Geometrie (B3LYP) der Übergangsstruktur **36b**



Energetisch liegt der Übergangszustand **36b** 2,6 kcal/mol niedriger als der Übergangszustand **31**. Für die Reaktion von Silyl-S-ketenacetal **22c** wurde ausschließlich ein Mechanismus mit Fluoratom-Transfer gefunden. Die Vororientierung der Silylgruppe zu dem Fluoratom (Abbildung 14) hat zur Folge, dass die Reaktion ohne weitere Barriere zum Reaktionsprodukt **38** verläuft. In Abbildung 15 ist dazu die intrinsische Reaktionskoordinate vom Übergangszustand **36c** nach **38c** dargestellt.

**Abbildung 15.** Intrinsische Reaktionskoordinate vom Übergangszustand **36c** nach **38c**



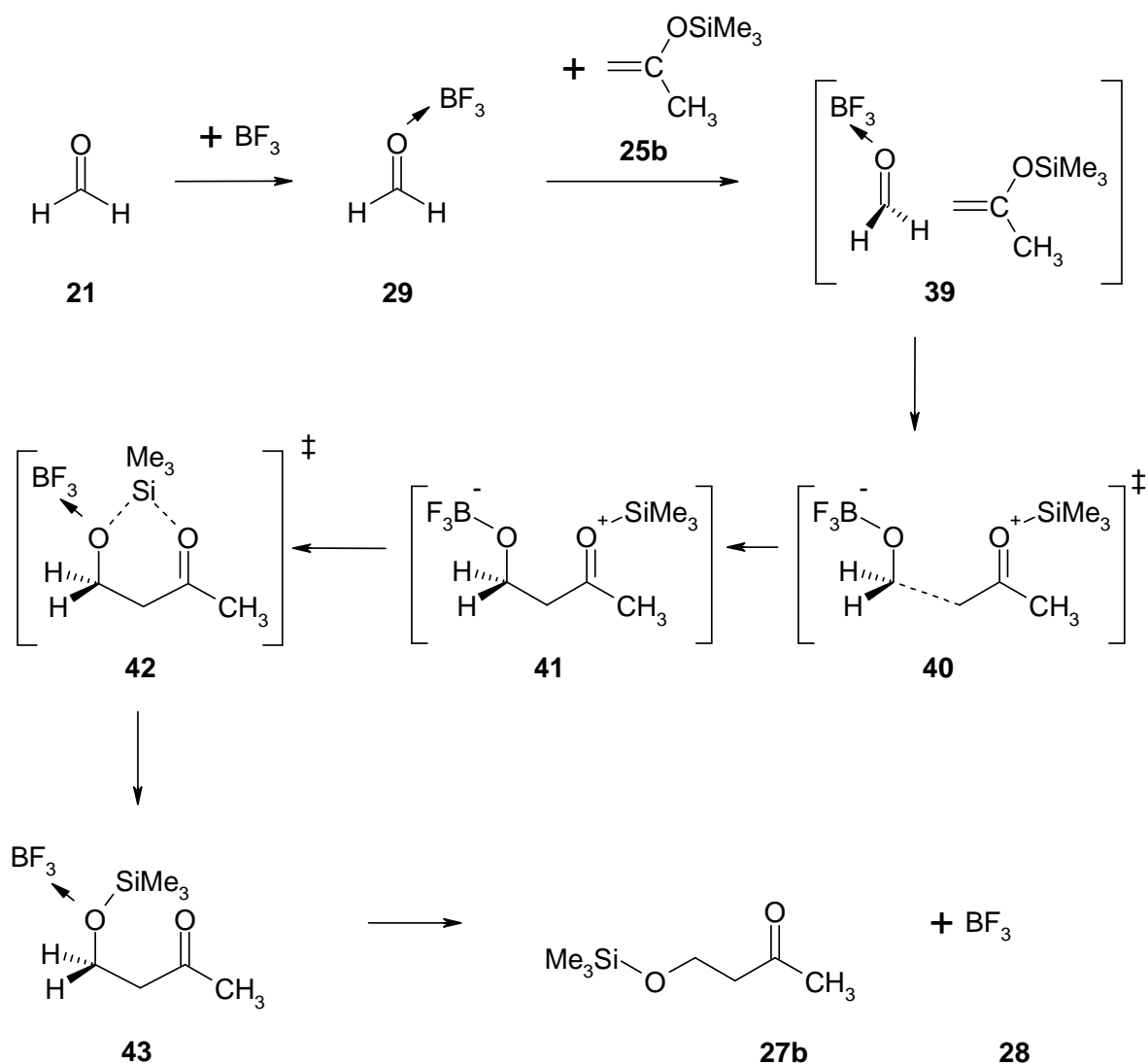
Wie in den folgenden Abschnitten gezeigt werden wird, ist das Fehlen der Barriere aber nur auf das Modell Trihydrosilylgruppe zurückzuführen. Ansonsten entspricht dieser Mechanismus einer Möglichkeit für die Bortrifluorid vermittelte Reaktion. Für die detailliertere Diskussion sei wieder auf die folgenden Abschnitte verwiesen, in welchen die Auseinandersetzung mit den realitätsnäheren Molekülen erfolgt.

#### 4.4.3 Trimethylsilylenolether

Das gewählte Modellsystem Trihydrosilylenolether (Schema 19) für die Reaktion mit Trimethylsilylenolethern ist aus quantenchemischer Sicht sinnvoll. Denn der Rechenaufwand wird durch das Ersetzen der Methylgruppen durch Wasserstoff minimiert. Natürlich sind die in den folgenden Abschnitten behandelten Trimethylsilylenolether ebenfalls nur quantenchemische Modellsysteme, da andere Substituenten vereinfacht werden. Aber die Silylgruppe als entscheidender Faktor im Reaktionsgeschehen wird mit drei Methylgruppen vollständig beschrieben. Die daraus resultierenden Schwierigkeiten bei den Berechnungen sind weniger auf die Größe des Systems, als vielmehr auf die viel höhere Anzahl von Freiheitsgraden durch die frei rotierbaren Methylgruppen bedingt.

In Schema 21 ist der mit Schema 19 vergleichbare berechnete Mechanismus der MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit intramolekularer Übertragung der Trimethylsilylgruppe dargestellt. Der entsprechende energetische Verlauf der Reaktion ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Im Prinzip ist dieser Mechanismus dem in Kapitel 4.4.1 besprochenen sehr ähnlich. Nach der Bildung des LEWIS-Säure Komplexes **29** wird zuerst die C-C Bindung geknüpft. Die Barriere für diesen Reaktionsschritt ist mit 0,1 kcal/mol, bezogen auf den Begegnungskomplex, vernachlässigbar klein. In Abbildung 16 ist die Geometrie der stationären Punkte dargestellt. Es ist erkennbar, dass im Begegnungskomplex **39** der C-C-Abstand 2,56 Å beträgt, in der Übergangsstruktur nur noch 2,18 Å. Obwohl sich also die Geometrie deutlich verändert hat, bleibt die Energie fast unverändert. Diese außerordentlich flache Potentialfläche wird erklärbar, wenn man den B-O-Abstand vergleicht. Diese koordinative Bindung verkürzt sich von 1,67 Å im Begegnungskomplex **39** (ebenfalls schon deutlich kürzer als 1,87 Å im Formaldehyd-Komplex **29**, vgl. Abbildung 6) auf nur noch 1,59 Å in der Übergangsstruktur **40**. Im zwitterionischen Zwischenprodukt **41** entspricht der B-O-Abstand mit 1,50 Å dann praktisch einer kovalenten Bindung.

**Schema 21**



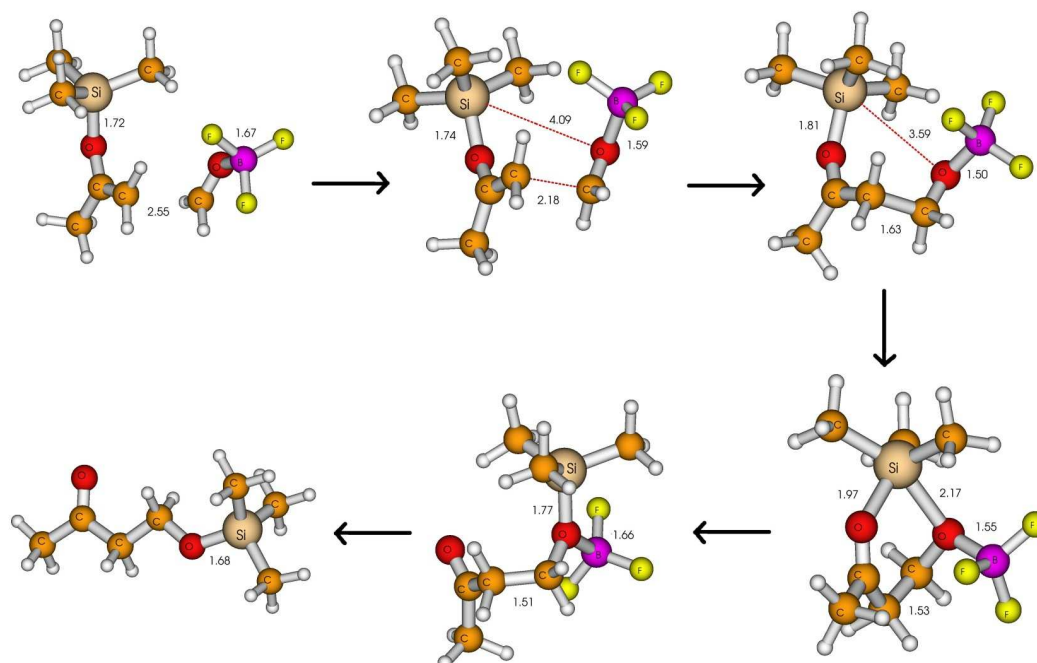
**Tabelle 4.** Relative Energien der stationären Punkte der  $\text{BF}_3$ -katalysierten Reaktion entsprechend Schema 21

	Edukte <b>21+28+25b</b>	Lewisäure Komplex <b>29+25b</b>	Begegnungs komplex <b>39</b>	Übergangs zustand 1 <b>40</b>	Zwischen produkt <b>41</b>	Übergangs zustand 2 <b>42</b>	Produkt mit Lewisäure <b>43</b>	Produkte <b>27b+28</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	-8.62	-17.05	-16.97	-21.54	-13.64	-42.39	-30.94
$\Delta E + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	-6.78	-12.85	-12.54	-15.60	-7.44	-36.74	-27.04
$\Delta G^{\text{a)b)c)}$	0	+2.65	+8.35	+14.02	+10.10	+17.74	-13.26	-16.94

<sup>a)</sup> B3LYP/6-31G\*, <sup>b)</sup> in kcal/mol, <sup>c)</sup> 298 K

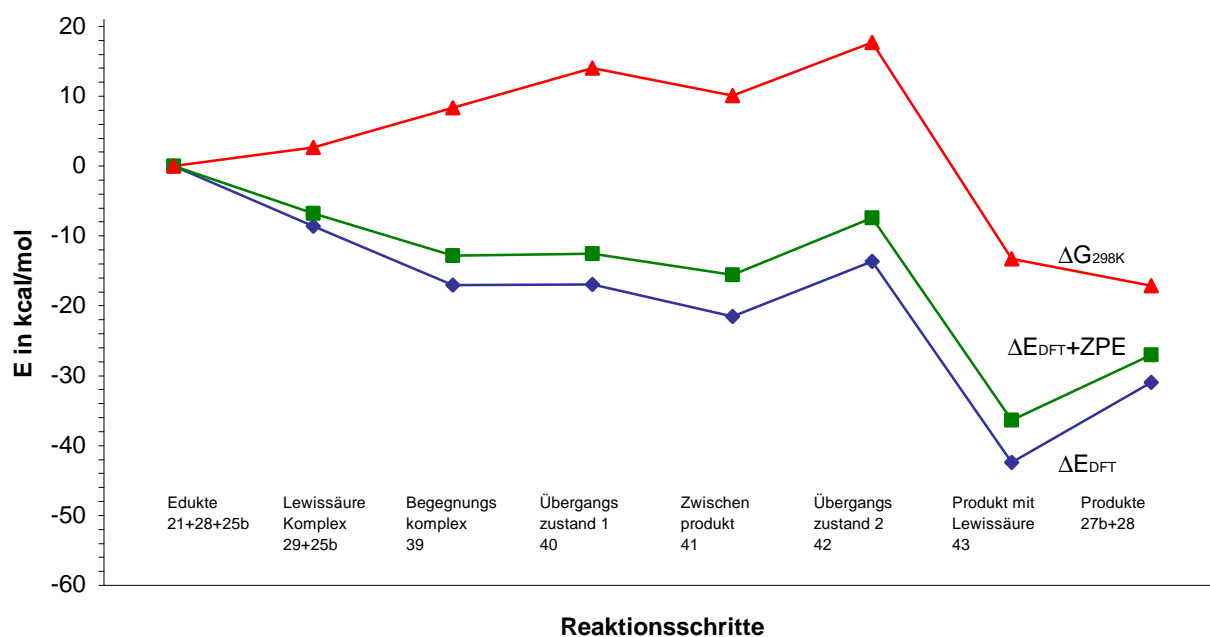
Die extrem flache Potentialfläche bis zu Zwischenprodukt **41** ist also durch den Übergang der koordinativen B-O-Bindung zu einer quasi-kovalenten Bindung zu erklären. Die Bildung des Intermediats **41** ist mit einer Energie von  $-21,5$  kcal/mol unter der Energie der Ausgangsstoffe exotherm. Allerdings ergibt die Einbeziehung thermodynamischer Korrekturen, bezogen auf die Ausgangsstoffe, mit  $+10,1$  kcal/mol eine endotherme freie Reaktionsenthalpie. Wie schon unter 4.4.1 diskutiert, ist dies verständlich, denn es gibt starke entropische Beiträge, da ursprünglich drei Moleküle nun ein Molekül bilden.

**Abbildung 16.** Geometrien (B3LYP) des Reaktionsverlaufs entsprechend Schema 21



Im weiteren Reaktionsverlauf kann mit einer Barriere von  $-4,5$  kcal/mol (bezogen auf das Intermediat **41**) die Silylgruppe intramolekular übertragen werden. Wie aus Abbildung 17 deutlich hervorgeht, ist dieser Reaktionsschritt der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

**Abbildung 17.** Grafische Darstellung des energetischen Verlaufes der  $\text{BF}_3$ -katalysierten Reaktion entsprechend Schema 21

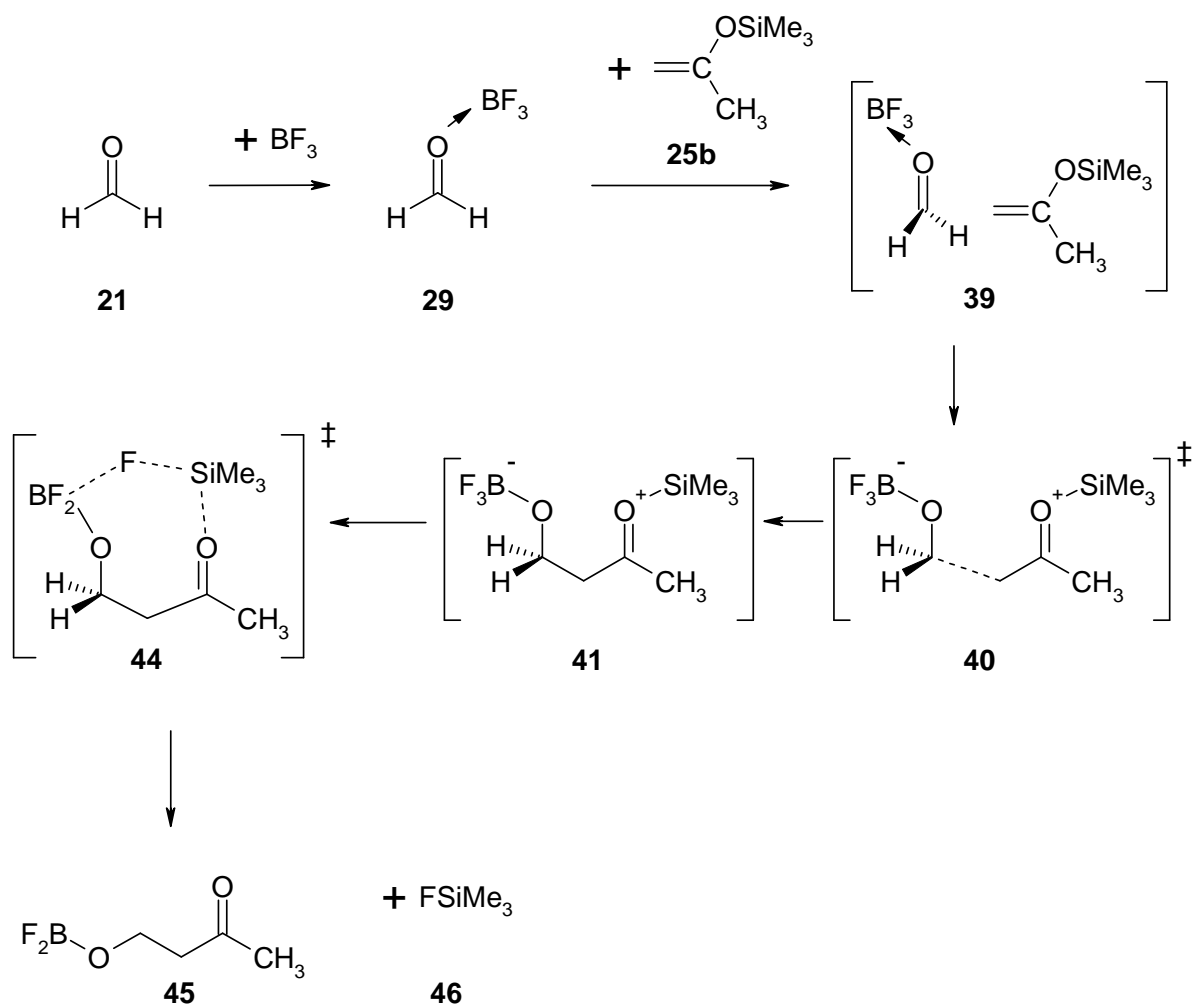


Nach dem Transfer der Silylgruppe bildet sich wieder ein Produkt **43**, bei dem Bortrifluorid **28** noch koordinativ gebunden ist. Nach der Ablösung der LEWIS-Säure erhält man wie bei der unkatalysierten Reaktion (Schema 11) wieder das Reaktionsprodukt **27b** mit einer freien Reaktionsenthalpie von  $-30,9$  kcal/mol. Der Einfluss des Bortrifluorids hat (über einen mehrstufigen Mechanismus) die freie Aktivierungsenthalpie von  $32,7$  kcal/mol um  $15$  kcal/mol auf  $17,7$  kcal/mol verringert.

Neben diesem Mechanismus mit intramolekularer Übertragung der Silylgruppe wurde aber ebenfalls ein Reaktionsweg berechnet, bei dem Silylfluorid freigesetzt wird (Schema 22). Wie schon unter 4.4.2 erläutert, kann man diesen Weg als intermolekularen Silyltransfer auffassen, wenn Silylfluorid die Reaktion nach Verbrauch des Bortrifluorids weiterkatalysiert, was von CARREIRA und SINGER mit markierten Silylenolethern und Bortrifluorid als Katalysator beschrieben wurde [9]. Wird, wie meist üblich, Bortrifluorid stöchiometrisch eingesetzt, ist die Reaktion dann  $\text{BF}_3$ -vermittelt und nicht  $\text{BF}_3$ -katalysiert, da das Bortrifluorid **28** nicht wieder freigesetzt wird. Das Reaktionsprodukt ist nach der Hydrolyse ebenfalls das Aldolprodukt, wie nach dem intramolekularen Silyltransfer.

Der berechnete energetische Verlauf des in Schema 22 dargestellten Reaktionsweges ist in Tabelle 5 ersichtlich.

**Schema 22**



**Tabelle 5.** Relative Energien der stationären Punkte der  $\text{BF}_3$ -vermittelten Reaktion entsprechend Schema 22

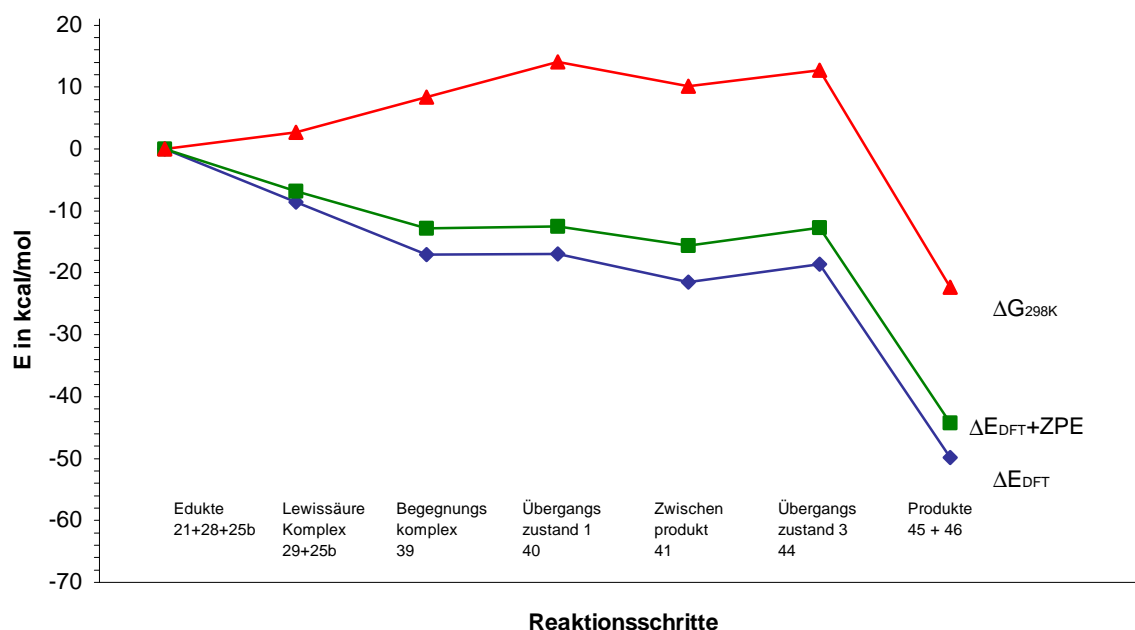
	Edukte	Lewisäure Komplex	Begegnungs komplex	Übergangs zustand 1	Zwischen produkt	Übergangs zustand 3	Produkte
	<b>21+28+25b</b>	<b>29+25b</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	<b>44</b>	<b>45+46</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	-8.62	-17.05	-16.97	-21.54	-18.55	-49.85
$\Delta E + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	-6.78	-12.85	-12.54	-15.60	-12.69	-44.30
$\Delta G^{\text{a)b)c)}$	0	+2.65	+8.35	+14.02	+10.10	+12.68	-22.35

<sup>a)</sup> B3LYP/6-31G\*, <sup>b)</sup> in kcal/mol, <sup>c)</sup> 298 K



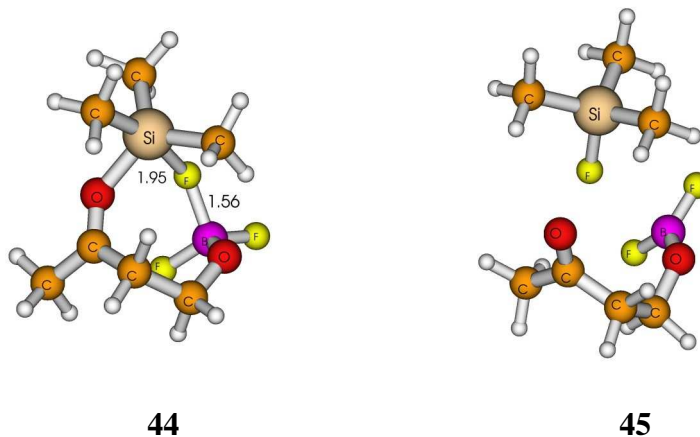
Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit dem Modellsystem Trihydrosilylenolether (Schema 20) verläuft die Übertragung des Fluoratoms über eine Barriere (Abbildung 18), die aber niedriger ist als diejenige zur Knüpfung der C-C-Bindung.

**Abbildung 18.** Grafische Darstellung des energetischen Verlaufes der  $\text{BF}_3$ -vermittelten Reaktion entsprechend Schema 22



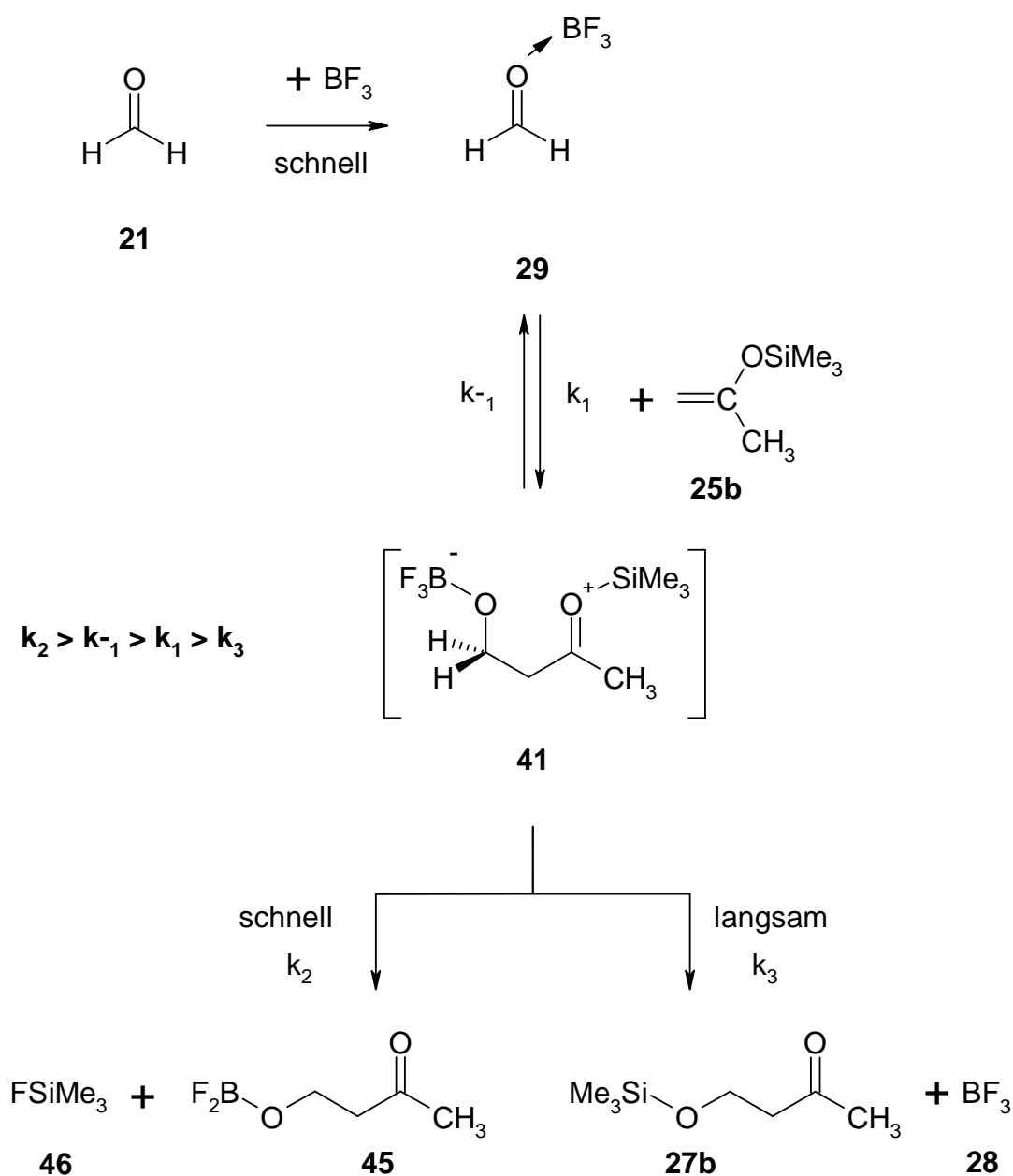
Verglichen mit der Übergangsstruktur **42** für den intramolekularen Silyltransfer liegt die Übergangsstruktur **44** für die Übertragung des Fluoratoms (Abbildung 19) energetisch um 5 kcal/mol niedriger. Das bedeutet, dass nach der Bildung des Zwischenproduktes **41** die Übertragung des Fluoratoms sehr schnell abläuft. Die Bildung des Aldolproduktes **45** (Abbildung 19) ist mit einer freien Reaktionsenthalpie von  $-22,4$  kcal/mol auch etwas stärker exotherm als die Bildung des Aldolproduktes **27b** ( $-16,9$  kcal/mol).

**Abbildung 19.** Geometrien (B3LYP) der Übergangsstruktur **44** und des Aldolproduktes **45**



Die hier berechneten Ergebnisse können in einem Reaktionsschema (Schema 23) zusammengestellt werden. Der Trimethylsilylenolether **25b** soll dabei als Modell für einen allgemeinen Trimethylsilylenolether **1** (Schema 4) und Formaldehyd **21** als Modell für eine Carbonylverbindung **5** fungieren. Nicht berücksichtigt wurde dabei die Möglichkeit der Methylgruppe zu reagieren (z.B. En-Reaktionsmechanismus [106]).

Schema 23



Nach den hier vorliegenden Berechnungen läuft die Reaktion über die Bildung eines zwitterionischen Intermediats **41**, wobei die Barriere für die Knüpfung der C-C-Bindung klein ist. Der entsprechende Übergangszustand hat eine offene Struktur, bei der aber die Silylgruppe schwach zum Carbonylsauerstoff orientiert ist (4Å, Abbildung 16). Man kann also auch von einer erweiterten bootförmigen Übergangsstruktur **40** sprechen. Als interessant für die Organisation der Übergangsstruktur erweist sich, dass wesentliche Strukturmerkmale wie die *s-cis*-Konformation des Silylenolether (vgl. 4.3) und die C-H...F-Wasserstoffbrückenbindung des LEWIS-Säure-Aldehyd-Komplexes (vgl. 4.2) erhalten bleiben.

Da die Struktur aber sehr flexibel ist, hängt die exakte Geometrie wahrscheinlich stark vom entsprechenden Substitutionsmuster ab, und der Energieunterschied dieser Strukturen sollte sehr gering sein. Dies stimmt mit der experimentellen Beobachtung der geringen einfachen Diastereoselektivität bei der MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit prochiralen Carbonylverbindungen überein.

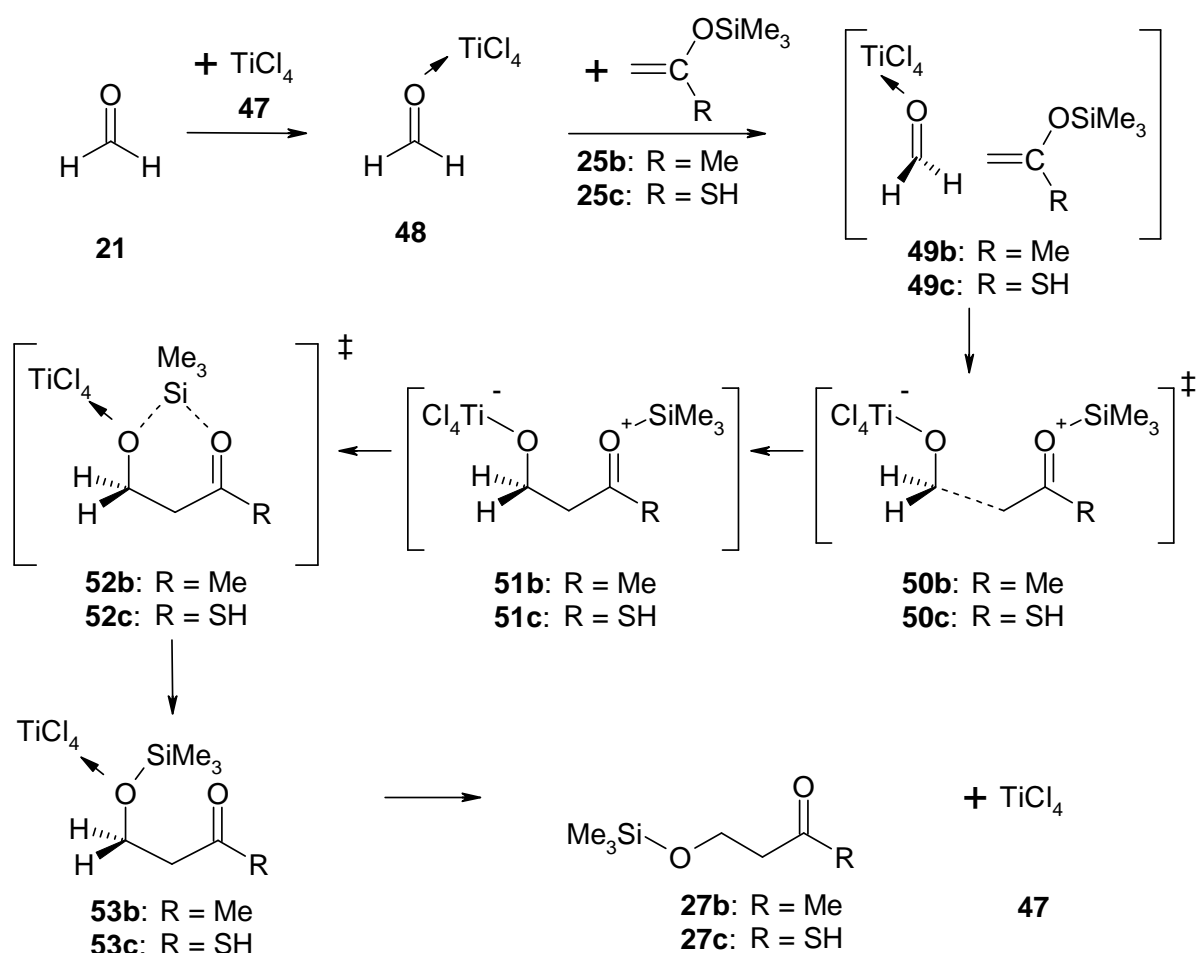
Die Stabilität des Intermediats **41** hängt (was hier nicht berücksichtigt wurde) natürlich wegen seines zwitterionischen Charakters sehr stark vom Lösungsmittel ab, in welchem die Reaktion abläuft. Stark polare Lösungsmittel könnten das Intermediat **41** stark stabilisieren. Es besteht die Möglichkeit, solche Effekte quantenchemisch zu berücksichtigen. Darauf wurde hier aber verzichtet, da die standardmäßig dafür verwendeten Kontinuumsmodelle [107,108,109] keine spezifischen Wechselwirkungen erfassen können. Letztlich wären damit berechnete Stabilisierungsenergien für stark polare Lösungsmittel auch nur Abschätzungen. Molekulardynamik auf DFT Basis wäre für dieses Problem ein brauchbarer Ansatz.

Für den weiteren Verlauf der Reaktion geben die vorliegenden Ergebnisse eine klare Antwort. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von BOSNICH und CARREIRA ist der Transfer eines Fluoratoms und damit die Freisetzung von Silylfluorid **46** schneller als der intramolekulare Silyltransfer. Die Reaktion ist also im eigentlichen Sinne nicht  $\text{BF}_3$ -katalysiert, sondern  $\text{BF}_3$ -vermittelt. Allerdings liegt der Übergangszustand für den intramolekularen Silyltransfer **42** energetisch nur etwa 5 kcal/mol über dem für den Fluortransfer **44**. Unter Beachtung der Unterbewertung der Barriere für die unkatalysierte Reaktion (vgl. 4.1) durch B3LYP ist jedoch zu konstatieren, dass der intramolekulare Silyltransfer nicht ausgeschlossen ist. Ein echter katalytischer Zyklus ist damit im Prinzip möglich, nur wird er im Falle von Bortrifluorid durch eine sehr schnelle Konkurrenzreaktion „unterdrückt“.

## 4.5 Mechanismus der mit Titantetrachlorid-vermittelten Reaktion

Neben Bortrifluorid ist Titantetrachlorid eine üblicherweise für die MUKAIYAMA-Aldolreaktion eingesetzte LEWIS-Säure. Außer dieser Tatsache ist vor allem interessant, dass auch die erfolgreichsten enantioselektiven Katalysatoren (**10** – **13**) auf Basis von Titan(IV) als LEWIS-Säurezentrum funktionieren. Besonders die Reaktion mit Silyl-S-ketenacetalen (Schema 7) ist dabei wichtig. Deshalb soll in diesem Abschnitt der Mechanismus der Titantetrachlorid-vermittelten Reaktion für den Trimethylsilylenolether **25b** und für die Reaktion mit Silyl-S-ketenacetal **25c** ausführlich behandelt werden. Der dabei gefundene Mechanismus entspricht im Wesentlichen dem bei Bortrifluorid diskutierten Mechanismus.

Schema 24



Wie in Schema 24 dargestellt, existiert sowohl für den Silylenolether **25b** als auch für das Silyl-S-ketenacetal **25c** ein Reaktionsweg mit intramolekularem Silyltransfer. Der

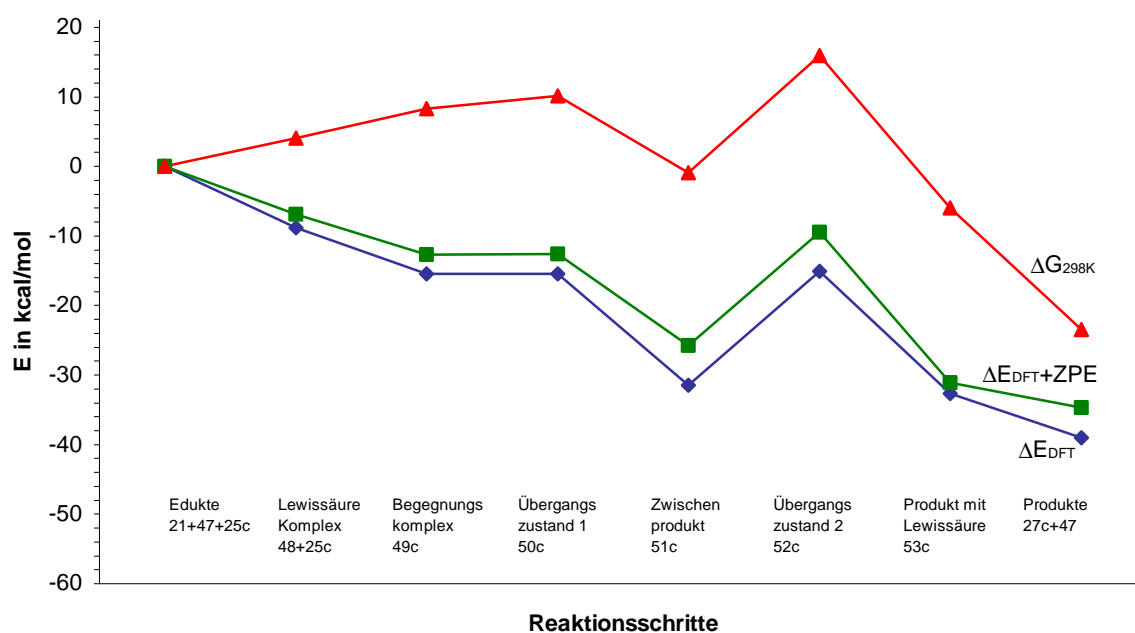
entsprechende energetische Verlauf ist in Tabelle 6 angegeben und für die Reaktion des Silyl-S-ketenacetals **25c** in Abbildung 20 zur Veranschaulichung dargestellt.

**Tabelle 6.** Relative Energien der stationären Punkte der  $\text{TiCl}_4$ -katalysierten Reaktion entsprechend Schema 24

	Edukte	Lewissäure Komplex	Begegnungs komplex	Übergangs zustand 1	Zwischen produkt	Übergangs zustand 2	Produkt mit Lewissäure	Produkte
	<b>21+47+25b</b>	<b>48+25b</b>	<b>49b</b>	<b>50b</b>	<b>51b</b>	<b>52b</b>	<b>53b</b>	<b>27b+47</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	-8.79	-14.31	-14.19	-32.14	-15.96	-29.94	-29.26
$\Delta E + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	-6.92	-11.34	-11.01	-26.66	-10.90	-24.28	-25.36
$\Delta G^{\text{a)b)c)}$	0	+4.07	+10.89	+12.04	-1.87	+14.62	-0.58	-13.81
	<b>21+47+25c</b>	<b>48+25c</b>	<b>49c</b>	<b>50c</b>	<b>51c</b>	<b>52c</b>	<b>53c</b>	<b>27c+47</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	-8.79	-15.49	-15.48	-31.47	-15.08	-32.72	-39.03
$\Delta E + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	-6.92	-12.65	-12.57	-25.75	-9.46	-31.11	-34.67
$\Delta G^{\text{a)b)c)}$	0	+4.07	+8.31	+10.18	-0.94	+15.89	-5.93	-23.48

<sup>a)</sup> B3LYP/6-31G\* für C,O,H /Lanl2DZ für Ti,Si,S , <sup>b)</sup> in kcal/mol, <sup>c)</sup> 298 K

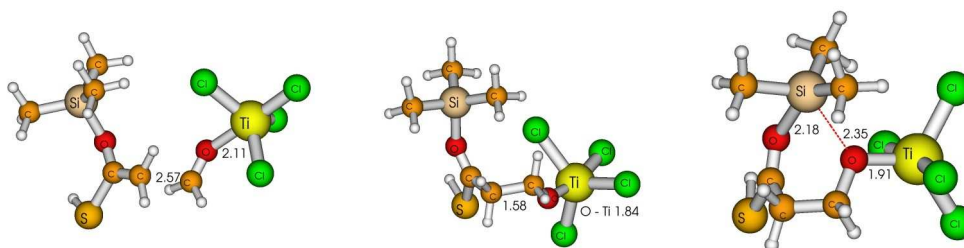
**Abbildung 20.** Grafische Darstellung des energetischen Verlaufes der  $\text{TiCl}_4$ -katalysierten Reaktion entsprechend Schema 24



Der Energieverlauf für die Reaktion von **25b** und **25c** unterscheidet sich nur unwesentlich. Nur die Reaktionsenergie bzw. die freie Reaktionsenthalpie ist für die Reaktion des Silyl-S-ketenacetals **25c** zum Aldolprodukt **27c** um etwa 10 kcal/mol größer als die Reaktion des entsprechenden Silylenolethers **25b**. Die Höhe der Barrieren ist aber fast identisch. Dass die Barrieren für die unkatalysierten Reaktionen (vgl. 4.1) sich aber deutlich unterscheiden, zeigt, dass die Reaktion unter Einfluss der sehr starken LEWIS-Säure  $\text{TiCl}_4$  nicht mehr von der elektronischen Struktur des Silylenolethers abhängt. Die stärkere Reaktivität des Silyl-S-ketenacetals **25c** im Vergleich zu der des Silylenolethers **25b** spielt also keine Rolle mehr.

Wie schon erwähnt, ist der Mechanismus mit dem mit  $\text{BF}_3$  katalysierten Mechanismus vergleichbar, aber als wesentlicher Unterschied ist festzuhalten, dass das Intermediat **51c** (genau wie **51b**) energetisch viel stabiler ist als das im entsprechenden  $\text{BF}_3$ -Mechanismus. Betrachtet man die freie Reaktionsenthalpie (Abbildung 20, rote Kurve), die infolge der schon diskutierten (vgl. 4.4.1) starken entropischen Beiträge energetisch relativ hoch liegt, so ist die Bildung des Zwischenproduktes **51c** mit  $-0,9\text{kcal/mol}$  (**51b**;  $-1,8\text{kcal/mol}$ ) immer noch exotherm. Die freie Aktivierungsenthalpie, bezogen auf das Intermediat ist dann mit etwa  $16\text{kcal/mol}$  relativ hoch. In Abbildung 21 sind die relevantesten stationären Punkte dargestellt.

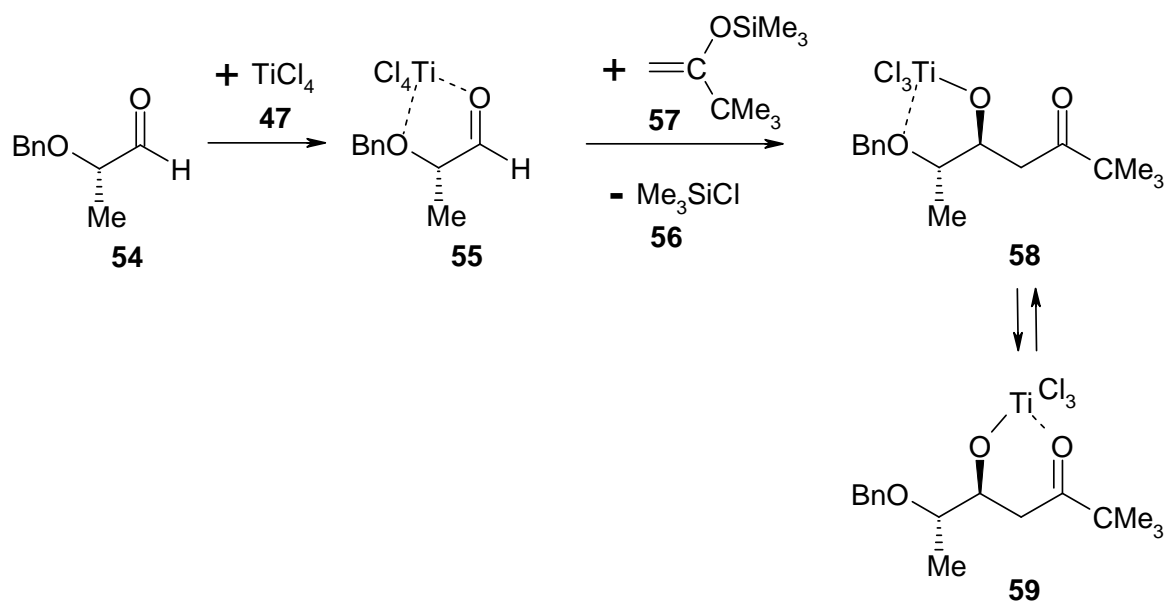
**Abbildung 21.** Geometrie der stationären Punkte **50c**; **51c** und **52c** (Schema 24); B3LYP



Die energetisch niedrigste Übergangsstruktur **50c** für die C-C-Bindungsknüpfung hat klar erkennbar eine offene Struktur, wobei die *s-cis*-Konformation des Silylenolethers (bzw. des Silyl-S-ketenacetals **25c**) und die  $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ -Wasserstoffbrückenbindung (in Analogie zur  $\text{C-H}\cdots\text{F}$ -Wasserstoffbrückenbindung [99]) als Strukturelemente erhalten bleiben. Bemerkenswert ist ebenfalls wieder die starke Verkürzung des O-Ti-Abstandes, der mit  $1,84\text{\AA}$  im Intermediat **51c** das Minimum durchläuft und in der Übergangsstruktur zum Transfer der Silylgruppe **52c** mit  $1,91\text{\AA}$  wieder deutlich größer ist.

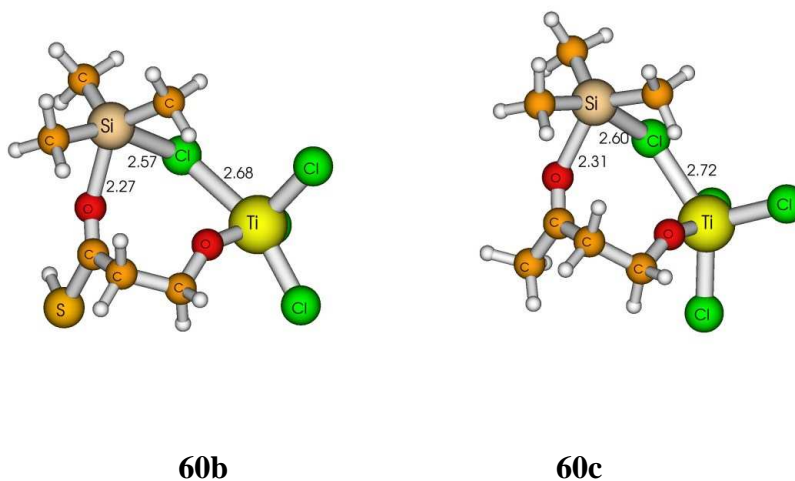
In Analogie zu den Ergebnissen beim Bortrifluorid gibt es auch bei der  $\text{TiCl}_4$ -vermittelten Reaktion die Möglichkeit der Übertragung eines Liganden, in diesem Fall also eines Chloratoms auf die Silylgruppe. Dieser Mechanismus wurde von REETZ [110] bei der (allerdings chelat-kontrollierten) MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit dem von Pinacon abgeleiteten Silylenolether **57** NMR-spektroskopisch nachgewiesen (Schema 25).

**Schema 25**



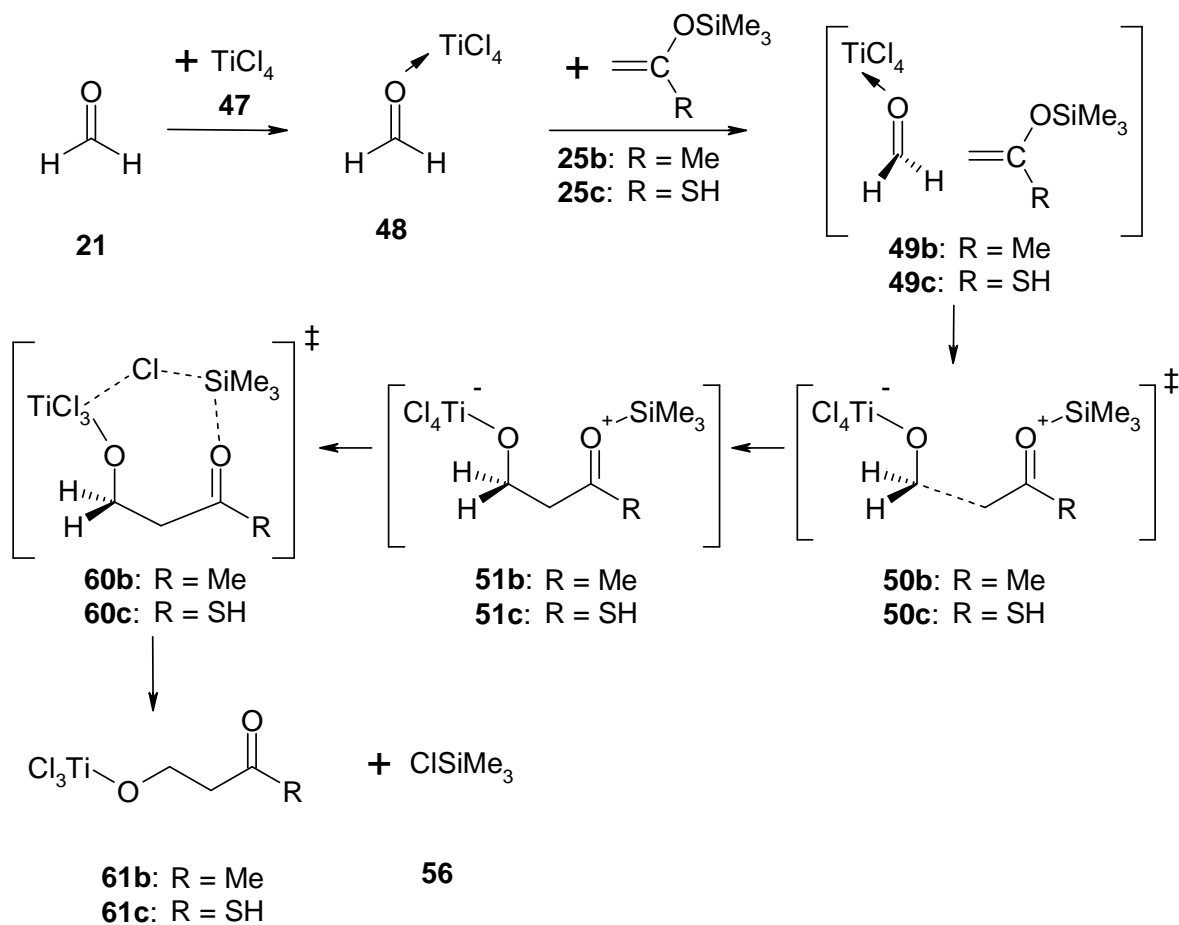
Natürlich ist bei diesem Reaktionssystem die zusätzliche Stabilisierung durch die Chelat-Bildung entscheidend. Die prinzipielle Möglichkeit des Reaktionsweges, der in Schema 26 dargestellt ist und über die Übergangsstrukturen **60b** bzw. **60c** verläuft (Abbildung 22), wird damit jedoch bewiesen.

**Abbildung 22.** Geometrie der Übergangsstrukturen **60**; B3LYP





Schema 26



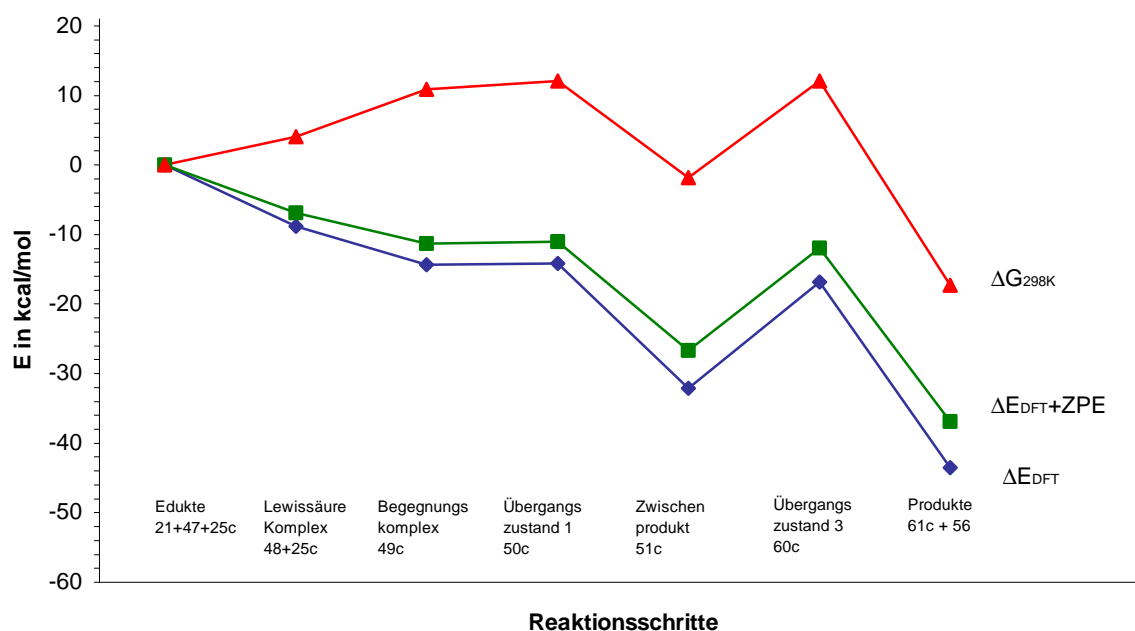
Der energetische Verlauf dieser Reaktion ist in Tabelle 7 zusammengestellt und für die Reaktion des Silylenolethers **25b** in Abbildung 23 graphisch verdeutlicht. Auch für die  $\text{TiCl}_4$ -vermittelte Reaktion ist die Barriere für die Übertragung des Liganden Cl niedriger als der intramolekulare Silyltransfer, und zwar um 2,5 kcal/mol bei der freien Aktivierungsenthalpie des Silylenolethers und um 7,5 kcal/mol bei der Reaktion des Silyl-S-ketenacetals **25c**. Allerdings ist ausgehend vom Intermediat **51** die Barriere mit 15,3 kcal/mol ( $\Delta G^\ddagger$ ; **60b**) bzw. 9,3 kcal/mol ( $\Delta G^\ddagger$ ; **60c**) relativ hoch, was durch die bereits diskutierte energetisch tiefe Lage des Intermediats **51** bedingt ist.

**Tabelle 7.** Relative Energien der stationären Punkte der  $\text{TiCl}_4$ -vermittelten Reaktion entsprechend Schema 26

	Edukte	Lewisäure Komplex	Begegnungs komplex	Übergangs zustand 1	Zwischen produkt	Übergangs zustand 3	Produkte
	<b>21+47+25b</b>	<b>48+25b</b>	<b>49b</b>	<b>50b</b>	<b>51b</b>	<b>60b</b>	<b>61b+56</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	-8.79	-14.31	-14.19	-32.14	-16.85	-43.56
$\Delta E + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	-6.92	-11.34	-11.01	-26.66	-11.94	-36.94
$\Delta G^{\text{a)b)c)}$	0	+4.07	+10.89	+12.04	-1.87	+12.1	-17.32
	<b>21+47+25c</b>	<b>48+25c</b>	<b>49c</b>	<b>50c</b>	<b>51c</b>	<b>60c</b>	<b>61c+56</b>
$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a)b)}$	0	-8.79	-15.49	-15.48	-31.47	-22.13	-56.98
$\Delta E + \text{ZPE}^{\text{a)b)}$	0	-6.92	-12.65	-12.57	-25.75	-16.66	-51.87
$\Delta G^{\text{a)b)c)}$	0	+4.07	+8.31	+10.18	-0.94	+8.42	-31.54

<sup>a)</sup> B3LYP/6-31G\* für C,O,H /Lanl2DZ für Ti,Si,S <sup>b)</sup> in kcal/mol, <sup>c)</sup> 298 K

**Abbildung 23.** Grafische Darstellung des energetischen Verlaufes der  $\text{TiCl}_4$ -vermittelten Reaktion entsprechend Schema 26



Polare Lösungsmittel könnten wegen des zwitterionischen Charakters des Zwischenproduktes **51** zusätzlich stabilisierend wirken. Daraus ergibt sich als Mechanismus für die  $\text{TiCl}_4$

vermittelte MUKAIYAMA-Aldolreaktion bei stöchiometrischem Einsatz der LEWIS-Säure die Möglichkeit, dass die Reaktion beim Intermediat **51** stoppt. Denn nach Hydrolyse wird ebenfalls das Aldolprodukt erhalten. Selbstverständlich ist dieser Mechanismus für die enantioselektiven Katalysatoren (**10** – **13**) auf Basis von Titan(IV) ausgeschlossen, da kein katalytischer Cyclus durchlaufen wird.

## 4.6 Diskussion der Ergebnisse

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse der Berechnungen zum Reaktionsmechanismus der MUKAIYAMA-Aldolreaktion, katalysiert bzw. vermittelt von kleineren achiralen LEWIS-Säuren, sollen hier noch einmal kurz zusammengefasst werden.

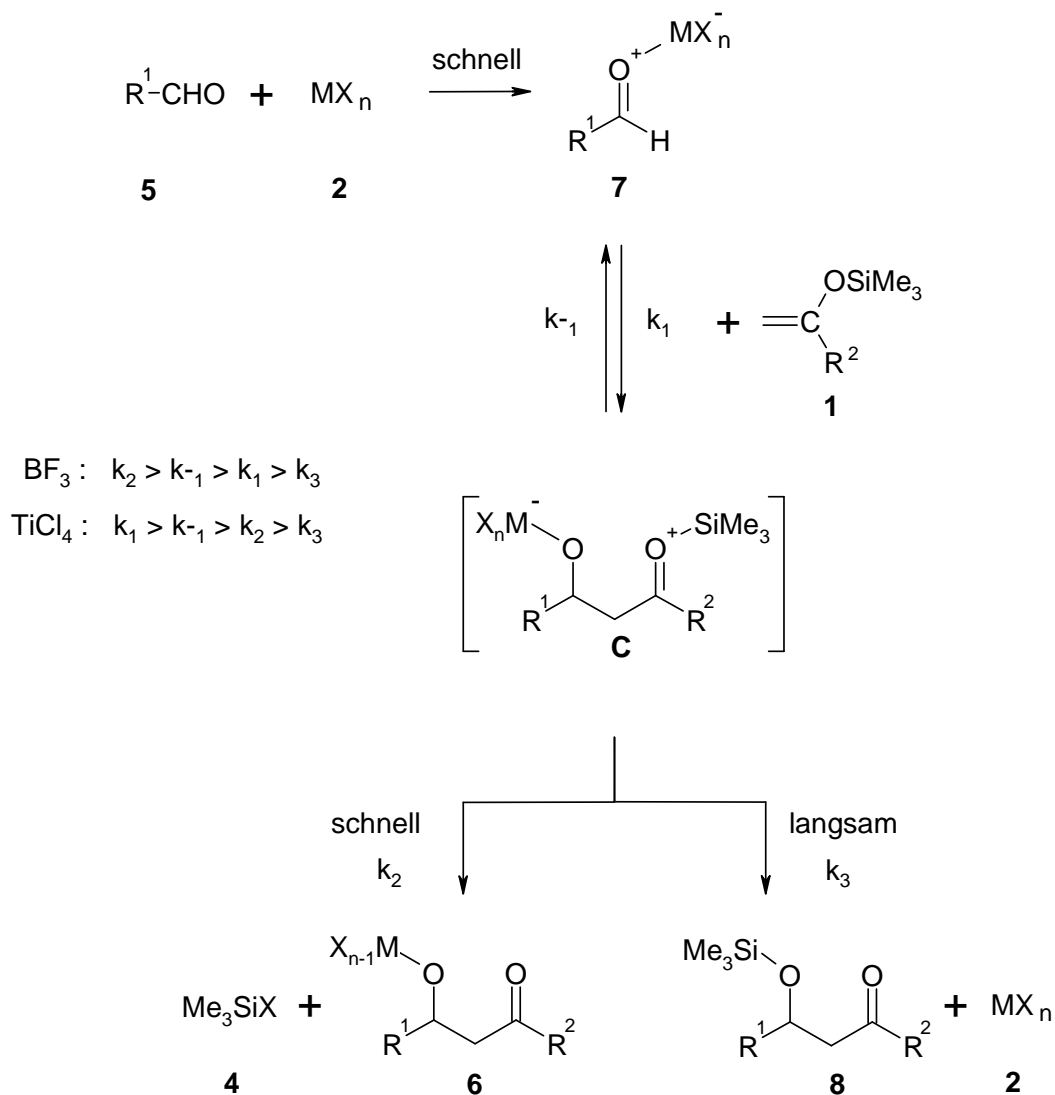
Die Reaktion der als quantenchemische Modelle verwendeten Trimethylsilylenolether und Trimethylsilyl-S-ketenacetal sowie Formaldehyd als Modell für eine Carbonylverbindung verläuft konzertiert, über eine 6-gliedrige Übergangsstruktur. Die mit B3LYP/6-31G\* berechnete freie Aktivierungsenthalpie beträgt über 30 kcal/mol, wobei Vergleiche mit CCSD(T)-Ergebnissen zeigen, dass die Barriere dabei um bis zu 5 kcal/mol unterbewertet wird. Die folgenden Ergebnisse werden aufgrund der besonders aufwendigen und komplizierten Geometrieoptimierung auf B3LYP-Niveau behandelt.

Der Mechanismus ändert sich stark unter Beteiligung der LEWIS-Säuren BF<sub>3</sub> und TiCl<sub>4</sub>. Die Reaktion verläuft schrittweise, und die Barrieren für die Reaktion sind im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion stark abgesenkt. Dabei ergeben sich „echte“ Barrieren (deren Energie über der der Edukte liegt) erst unter Berücksichtigung entropischer Beiträge, d.h. bei der Betrachtung der freien Enthalpie während des Reaktionsverlaufes. Diese dominierenden entropischen Beiträge sind verständlich, da während der Reaktion ursprünglich drei Moleküle ein Aggregat bilden.

In Anlehnung an die postulierten Mechanismen in Schema 4 sind in Schema 27 die gefundenen Ergebnisse systematisiert. Von zentraler Bedeutung für die Reaktion ist das Intermediat **C**, über welches die Reaktion nach Knüpfung der C-C-Bindung verläuft. Die Geometrie des Intermediats **C** ist offen und flexibel. Abhängig vom Substitutionsmuster der Reaktionspartner können infolge sterischer Hinderungen wahrscheinlich unterschiedliche Konformationen mit einem geringen Energieunterschied auftreten, wobei die gefundenen Geometrien eine Vororientierung der Silylgruppe zum Carbonyl-Sauerstoff oder zu einem

Liganden der LEWIS-Säure aufweisen (*synclinal arrangement* [111]). Die wichtigen Strukturmerkmale der Ausgangsstoffe, die *s-cis*-Konformation des Silylenolethers und die C-H...X-Wasserstoffbrückenbindung, bleiben aber bis zum Intermediat **C** erhalten. Dies ist wichtig für die Organisation der Übergangsstruktur bei der enantioselektiven Katalyse.

**Schema 27**



In Schema 27 werden die relativen Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen verglichen. Beim Bortrifluorid liegt das Zwischenprodukt **C** energetisch über den Reaktionspartnern (**5** + **2** + **1**), es handelt sich also im Prinzip um eine *Folgereaktion mit kurzlebigen Zwischenprodukt*. Die C-C-Bindungsknüpfung ist dabei der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Bei der Titantetrachlorid vermittelten Reaktion liegt das Zwischenprodukt **C** energetisch tiefer als die Reaktionspartner (**5** + **2** + **1**), es handelt sich also um eine *Reaktion*

mit vorgelagertem Gleichgewicht, wobei dann die Übertragung eines Liganden (Cl) unter Freisetzung von Trimethylsilylchlorid schneller erfolgen kann als der intramolekulare Transfer der Trimethylsilylgruppe. Die Reaktion könnte aber auch nur bis zum Intermediat **C** ablaufen. Natürlich ist der wirkliche Verlauf der Reaktion vom Substitutionsmuster der Reaktionspartner abhängig. Auch das Lösungsmittel hat einen großen Einfluss, wobei polare Lösungsmittel tendenziell zu einer Stabilisierung des Intermediats **C** führen sollten. Die hier erhaltenen Ergebnisse aus den quantenchemischen Berechnungen können aber gewissermaßen einen Rahmen angeben, innerhalb dessen sich der Reaktionsverlauf befindet.

Generell ist die Potentialfläche, auf der die Reaktion abläuft, außerordentlich flach. Verursacht wird dieser Potentialverlauf durch die Flexibilität der M-O-Bindung im LEWIS-Säure-Carbonyl-Komplex **7**. Diese ursprünglich koordinative Bindung verkürzt sich stetig während des Reaktionsverlaufes und durchläuft im Zwischenprodukt **C** ein Minimum, das fast einer kovalenten Bindung entspricht. Diese Geometrie der Potentialfläche erschwert insbesondere die Optimierung von Übergangsstrukturen. Auch die Berechnung von intrinsischen Reaktionskoordinaten war in vielen Fällen nicht mehr möglich. In gewisser Weise stoßen bei einer solchen Problemstellung die gebräuchlichen Verfahren [78] zur Optimierung von Übergangsstrukturen und Reaktionswegen an ihre Grenzen. Die im folgenden Kapitel verwendete *nudged elastic band* – Methode könnte eine mögliche Lösung dieses Problems darstellen.

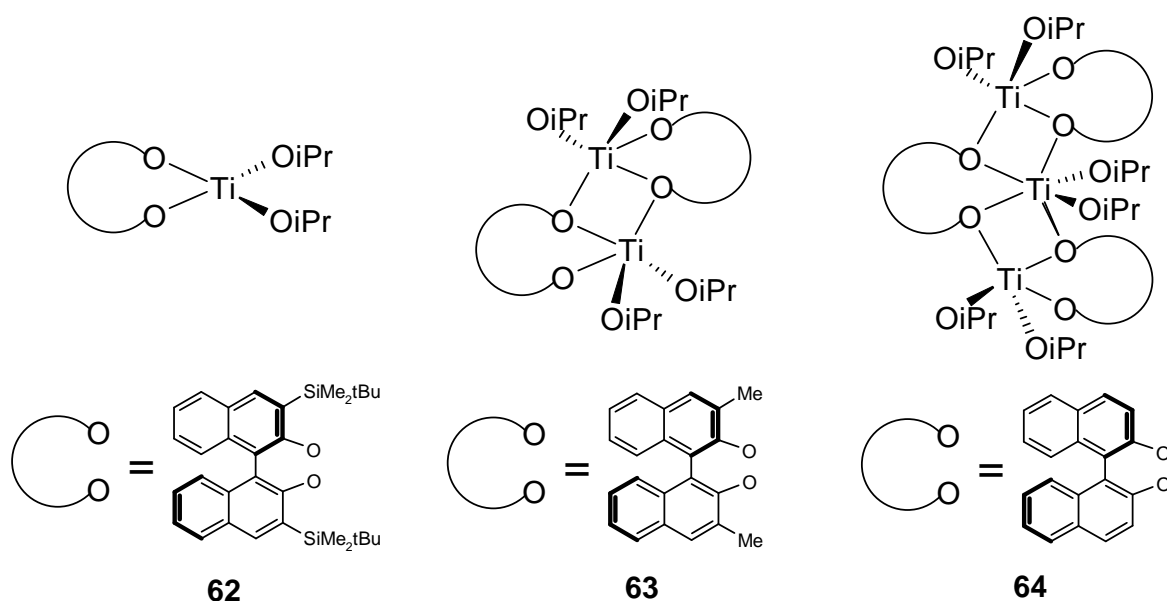
## 5 Berechnungen zur enantioselektiv katalysierten MUKAIYAMA Reaktion

### 5.1 Die Struktur des Titan-BINOL Katalysators

#### 5.1.1 Experimentelle Hinweise auf die aktive katalytische Spezies

Der Ti-BINOL-Katalysator **12** (Abbildung 3) wird für die Aldol-Reaktion (Schema 2) *in situ* aus BINOL und  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  dargestellt [39]. Meist wird dazu BINOL im stöchiometrischen Überschuss zugegeben [39]. Es bildet sich dabei die katalytisch aktive Ti-BINOL-Verbindung. Deren genaue Struktur konnte experimentell nicht gesichert ermittelt werden. Für einige Ti-BINOL-Verbindungen liegen Röntgenkristallstrukturen vor (Abbildung 24), die eine monomere Struktur wie  $[(\text{tBuMe}_2\text{Si})_2\text{BINOL}]\text{Ti}(\text{OiPr})_2$  **62** aufweisen [112]. Mit weniger sterisch hindernden Substituenten wurde beim  $[(\text{Me}_2\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_2$  **63** eine dimere Struktur gefunden [112], während das als typischer Katalysator verwendete  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_3$  **64** eine trimere Struktur [113,114] im Festkörper aufweist.

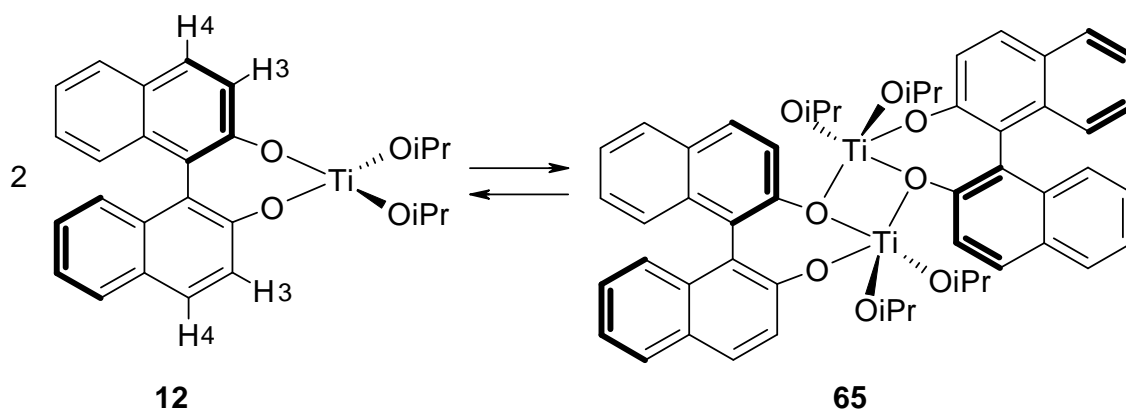
**Abbildung 24.** Röntgenkristallstrukturen von verschiedenen Ti-BINOL-Verbindungen



Die Bildung von ebenfalls nachgewiesenen stöchiometrischen Zusammensetzungen wie  $[(\text{BINOL})\text{Ti}_2(\text{OiPr})_6]$  wird vermutlich durch den Überschuss an BINOL unterdrückt, so dass die Stöchiometrie  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$  sehr wahrscheinlich ist.

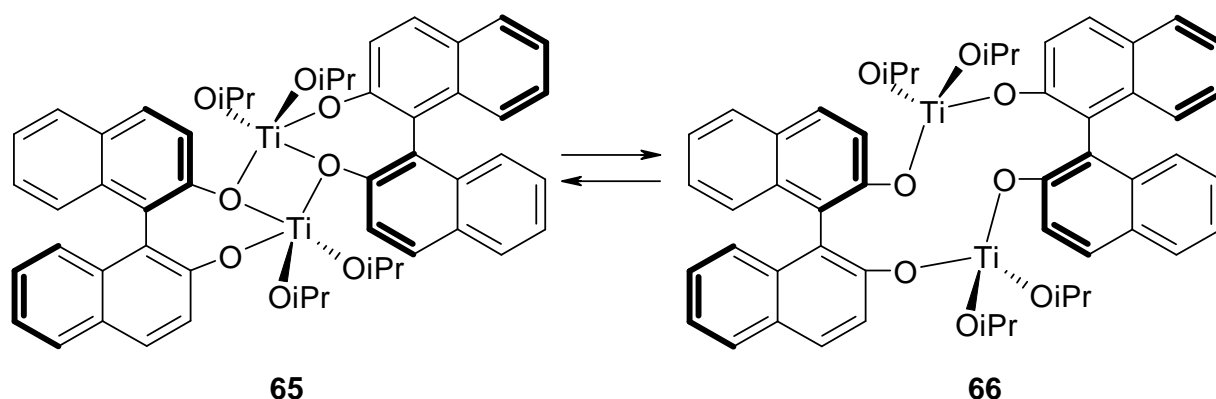
Welche Struktur aber die aktive katalytische Spezies in Lösung hat, ist nicht gesichert. Da für die MUKAIYAMA-Aldolreaktion, katalysiert durch  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$ , mit 5 bis 20 mol% relativ viel Katalysator eingesetzt wird, kann auch eine geringe Menge des Monomers aktiv sein. Denn offensichtlich ist das nur vierfach abgesättigte Titanzentrum reaktiver. Dafür sprechen auch NMR-Untersuchungen von MIKAMI, welche die Existenz einer monomeren Ti-BINOL(OiPr)<sub>2</sub>-Spezies **12** in  $\text{CDCl}_3$  annehmen ( $\text{C}_2$ -Symmetrie) [38].

**Schema 28**



Dies kann durch das Vorliegen eines Dissoziationsgleichgewichtes (Schema 28) erklärt werden, welches die notwendige Menge an **12** bereitstellen könnte. Alternativ kann die Äquivalenz der Protonen aber auch durch das Gleichgewicht mit einer offenen Form **66** des Dimers (Schema 29) erklärt werden (vgl. [115]). Allerdings ist der Grundbaustein aller in Abbildung 24 dargestellten Strukturen die  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$  – Struktureinheit, bei der beide Naphthylsauerstoffe eines BINOLs an einem Titanatom gebunden sind. Eine offene Struktur **66** konnte somit nicht direkt nachgewiesen werden. Und natürlich wird die Anwesenheit einer LEWIS-Base wie z.B. einer Carbonylverbindung das Gleichgewicht in Schema 28 durch die mögliche Komplexbildung mit **12** verschieben.

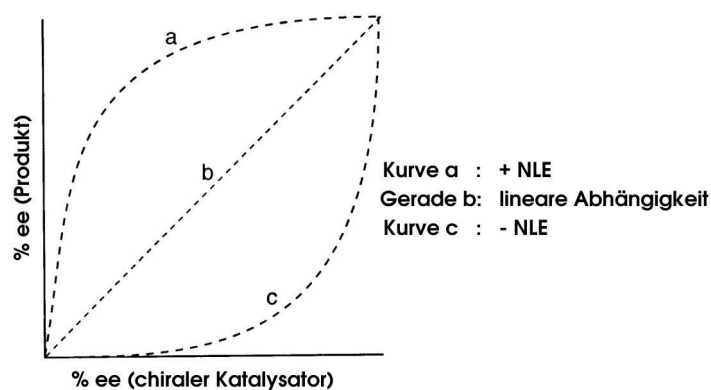
**Schema 29**



Dass ein Gleichgewicht verschiedener oligomerer Formen eine wichtige Rolle bei Ti-BINOL-Katalysatoren spielen muss, wird belegt durch die beobachtete *Chiralitätsverstärkung*.

Als *Chiralitätsverstärkung* oder *positive nichtlineare Enantioselektivität* (+NLE) bezeichnet man den ungewöhnlichen Effekt, dass der Enantiomerenüberschuss ee des Produktes größer ist als der des chiralen Reagenz (Abbildung 25; Kurve a) [116,117,118].

**Abbildung 25.** Abhängigkeit des Enantiomerenüberschusses des Produktes von dem Enantiomerenüberschuss des Katalysators (nichtlineare Enantioselektivität)



Allerdings ist das Vorliegen eines solchen Effektes bei Ti-BINOL-Katalysatoren von verschiedenen Faktoren abhängig [119], wobei besonders der Zusatz von Molekularsieben (typischerweise MS 4Å) eine wichtige Rolle spielt [120,121]. In einer sehr interessanten Untersuchung [122] stellte MIKAMI einen auf  $\text{Ti}(\text{OiPr})_2\text{Cl}_2$  und BINOL basierenden Katalysator dar. Wurde nicht enantiomerenreines BINOL verwendet, ergab sich eine starke positive nichtlineare Enantioselektivität. Wurden dagegen die beiden enantiomeren Formen des Katalysators in reiner Form getrennt hergestellt und erst dann vermischt, ergab sich eine streng lineare Abhängigkeit. Molekularsieb spielt also offenbar eine wichtige Rolle beim



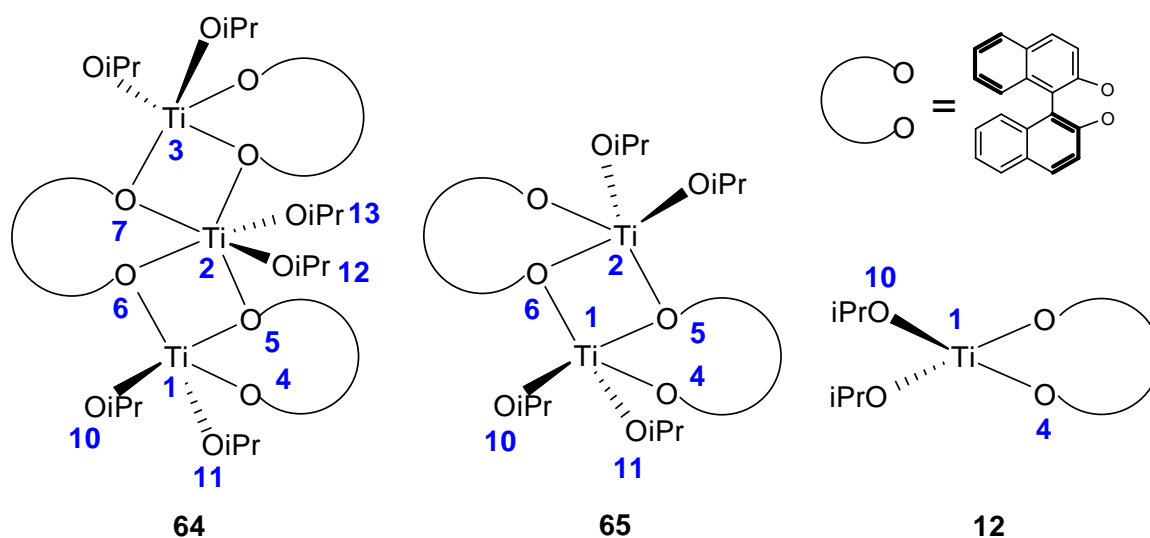
Ligandenaustausch. Unter Einfluss von aktiviertem Molekularsieb kann z.B. das auf  $\text{Ti}(\text{OiPr})_2\text{Cl}_2$  und BINOL basierende Katalysatorensystem zu  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$  umgewandelt werden [38]. Versuche mit wasserhaltigem Molekularsieb zeigten [38] die Umwandlung des Katalysators in einen schwer identifizierbaren mehrkernigen  $\mu_3$ -oxo-Komplex, der aktiv als Katalysator mit hoher Enantioselektivität wirkt.

Die Frage nach der aktiven katalytischen Spezies im BINOL/ $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ -System ist also nicht abschließend geklärt, die Spezies variiert wahrscheinlich auch mit den Reaktionsbedingungen. Allerdings spielt, wie bereits diskutiert, die  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$  – Struktureinheit eine wichtige Rolle. In diesem Abschnitt der Arbeit sollen also mögliche Strukturen des BINOL/ $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ -Katalysatorensystems untersucht werden, um zu deren Verständnis beizutragen.

### 5.1.2 Vergleich der geometrischen Strukturen

Ausgehend von der Röntgenkristallstruktur des Trimers **64** sind in Tabelle 8 und der dazugehörigen Abbildung 26 die experimentellen und berechneten Geometrieparameter vergleichend dargestellt. Da für das unsubstituierte Dimer **65** und Monomer **12** keine experimentell ermittelten Geometrieparameter bekannt sind, werden sie mit den analogen des Trimers **64** verglichen.

**Abbildung 26.** Trimer, Dimer und Monomer von  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$



**Tabelle 8.** Vergleich der experimentellen und der berechneten Geometrieparameter von [(BINOL)Ti(OiPr)<sub>2</sub>]<sub>x</sub> Strukturen (in Å )

	Trimer <b>64</b> RKSA[114]	Trimer <b>64</b> DFTB	Dimer <b>65</b> B3LYP <sup>a</sup>	Dimer <b>65</b> DFTB	Mono <b>12</b> B3LYP <sup>a</sup>	Mono <b>12</b> DFTB
Ti1-O4(Binol)	1.853	1.864	1.856	1.877	1.844	1.845
Ti1-O5(Binol)	2.119	2.232	2.159	2.195		
Ti1-O6(Binol)	1.990	2.041	1.966	2.043		
Ti1-O10(iPr)	1.751	1.823	1.793	1.810	1.779	1.796
Ti1-O11(iPr)	1.772	1.817	1.779	1.817		
C16-O4(Binol)	1.342	1.348	1.351	1.349		
Ti2-O7(Binol)	2.096	2.214				
Ti2-O12(iPr)	1.775	1.826				
Ti2-O13(iPr)	1.776	1.812				
Ti2-Ti1	3.334	3.441	3.372	3.405		
Ti2-Ti3	3.339	3.496				
O4(B)-Ti1-Ti2	119.69	116.25				
O5(B)-Ti1-Ti2	36.12	36.04				
O6(B)-Ti1-Ti2	37.02	73.50	37.116	38.091		
O10-Ti1-Ti2	129.04	163.33				
O11-Ti1-Ti2	97.56	95.78				
Ti1-Ti2-Ti3	124.52	109.70				

<sup>a)</sup> B3LYP/6-31G\* für C,O,H /Lanl2DZ für Ti

Für das Trimer war es im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich, eine B3LYP-Struktur zu berechnen, so dass die DFTB Ergebnisse herangezogen werden. Das zentrale Titanatom 2 hat eine verzerrt oktaedrische Struktur, während die seitlichen Titanatome eine verzerrt trigonal-bipyramidale Struktur aufweisen. Dabei nimmt immer jeweils ein Naphthol-Sauerstoffatom desselben BINOLs die axiale und das andere die äquatoriale Position ein. Dieser Befund aus der Röntgenkristallstruktur ist sehr wichtig, da diese Struktur auch bei der später zu behandelnden Struktur des Aldehyd-Komplexes auftritt. Die Bindungslänge zu dem BINOL-Sauerstoff 4 (axiale Position), das nur ein Titan bindet, beträgt 1.85 Å und wird von den

Berechnungen gut reproduziert. Die Bindungslänge stimmt auch gut mit den analogen im Dimer **65** und im Monomer **12** überein.

Verbrückt werden die einzelnen [(BINOL)Ti(OiPr)<sub>2</sub>] – Struktureinheiten über die BINOL-Sauerstoff-Atome, wobei die entsprechenden Bindungen mit 2,2 Å und 2,0 Å länger sind. DFTB scheint geringfügig die Ti-O Bindungslänge zu überschätzen, was auch zu einer geringen Aufweitung des Ti-Ti Abstandes führt. Die Ti-OiPr Bindungen sind mit 1,77 Å und 1,75 Å generell kürzer als die Ti-OBINOL-Bindungen, was durch die Rechnungen reproduziert wird.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Geometrie der [(BINOL)Ti(OiPr)<sub>2</sub>] – Strukturen sowohl mit B3LYP als auch mit DFTB gut beschrieben wird. Insbesondere der Trend in den O-Ti-Bindungslängen, abhängig von deren Position, wird richtig wiedergegeben.

### 5.1.3 Dimerisierung

Für die in Schema 28 dargestellte Dimerisierungsreaktion  $2 [(BINOL)Ti(OiPr)_2] \rightarrow [(BINOL)Ti(OiPr)_2]_2$  sind die mit DFTB und B3LYP berechneten Dimerisierungsenergien in Tabelle 9 angegeben.

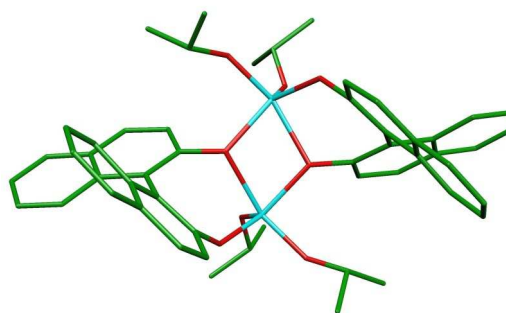
**Tabelle 9.** Dimerisierungsenergie

	B3LYP <sup>a)b)</sup>	DFTB <sup>a)</sup>
$\Delta E$	-20.5	-20.9
$\Delta E + ZPE$	-20.2	-19.6
$\Delta G_{298K}$	-2.0	-3.1

<sup>a)</sup> in kcal/mol

<sup>b)</sup> Lanl2DZ für Ti; 6-31G\* für C, H, O

**Abbildung 27.** DFTB-Struktur des Dimers **65**

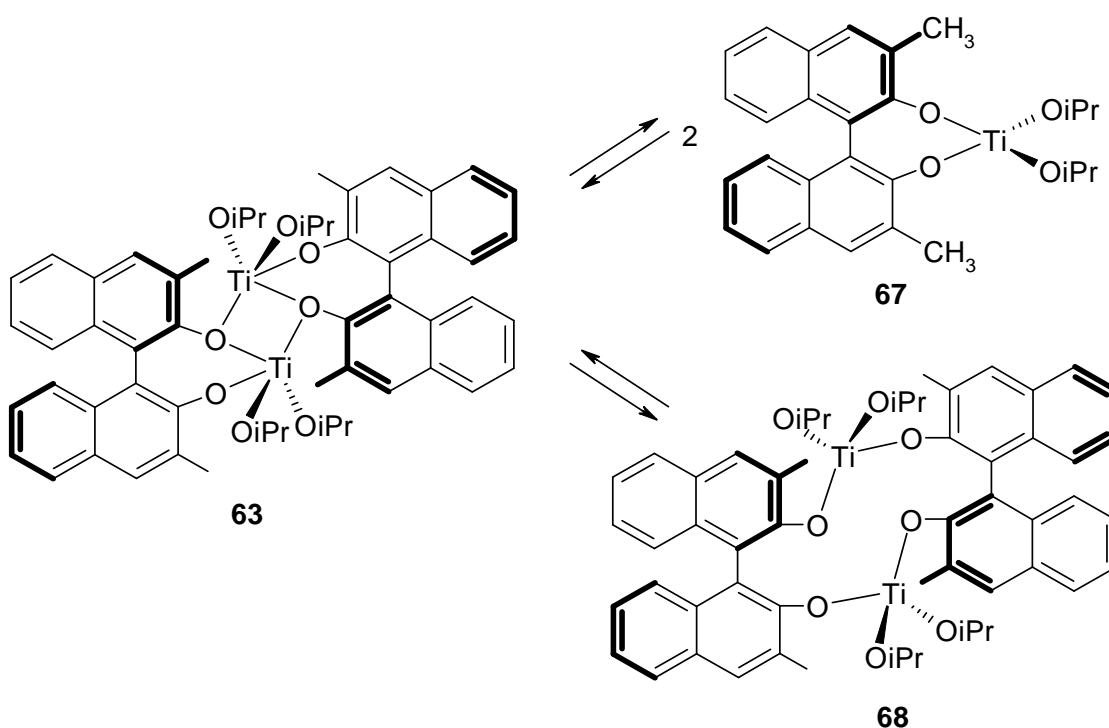


Die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Methoden ist in diesem Fall erstaunlich gut. Es ergibt sich eine Reaktionsenergie von etwa -20 kcal/mol. Auch nach Einbeziehung der

thermodynamischen Korrekturen (die sich aufgrund der Zusammenlagerung zweier Moleküle und der damit verbundenen negativen entropischen Beiträge deutlich bemerkbar machen) ist die Dimerisierung mit einer freien Reaktionsenthalpie von nur noch -2,0 kcal/mol (B3LYP) bzw. -3,1 kcal/mol (DFTB) exotherm.

Das bedeutet, dass das Gleichgewicht (Schema 28) auf Seiten des Dimers **65** liegt. Die hier erhaltenen Ergebnisse lassen aber auch die Möglichkeit offen, dass ein Teil als Monomer **12** vorliegt, wobei die Komplexierung eines Aldehyds das Gleichgewicht noch zugunsten des Monomers **12** verschieben sollte.

### Schema 30



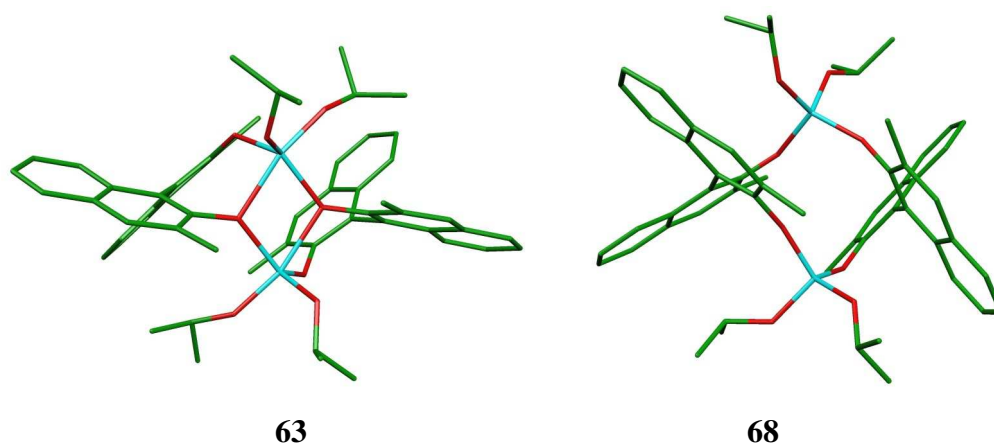
Interessant ist ein Vergleich mit den thermodynamischen Daten einer Studie von BOYLE [112]. Kryoskopische Untersuchungen in Toluol zeigen, dass  $[(\text{Me}_2\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$  überwiegend als Dimer **63** vorliegt. Aus einem EYRING-Plot wurden die Geschwindigkeitskonstanten für die Umlagerung bestimmt. Die Umlagerung führt, wie unter 5.1.1 erörtert, zu einer paarweisen Äquivalenz der Protonen (NMR), also  $\text{C}_2$ -Symmetrie. Das kann prinzipiell auf zwei Wegen geschehen, über eine Dissoziation in 2 Monomere **67** oder durch Umlagerung in eine offene Form **68** (Schema 30).

**Tabelle 10.** Thermodynamische Daten für die Umlagerung von  $[(\text{Me}_2\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_2$  **63**

	$\Delta H$ in kcal/mol	$\Delta S$ in eu
Experiment [112]	$14.7 \pm 0.4$	$10.5 \pm 2$
Dimer <b>63</b> $\rightarrow$ offenes Dimer <b>68</b> (DFTB)	6.3	11.1
Dimer <b>63</b> $\rightarrow$ 2 Monomere <b>67</b> (DFTB)	20.0	60.5

Die Ergebnisse in Tabelle 10 zeigen, dass nach den Berechnungen prinzipiell beide Wege möglich sind. Die Entropieänderung indiziert aber den Weg über das offene Dimer **68**. Er könnte also der bevorzugte Reaktionsweg zur Umlagerung des Dimers sein. Aber auch die Dissoziation ist möglich, wobei das Gleichgewicht auf Seiten des Dimers liegt. Die beiden Strukturen des  $[(\text{Me}_2\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_2$  Dimers sind in Abbildung 28 dargestellt.

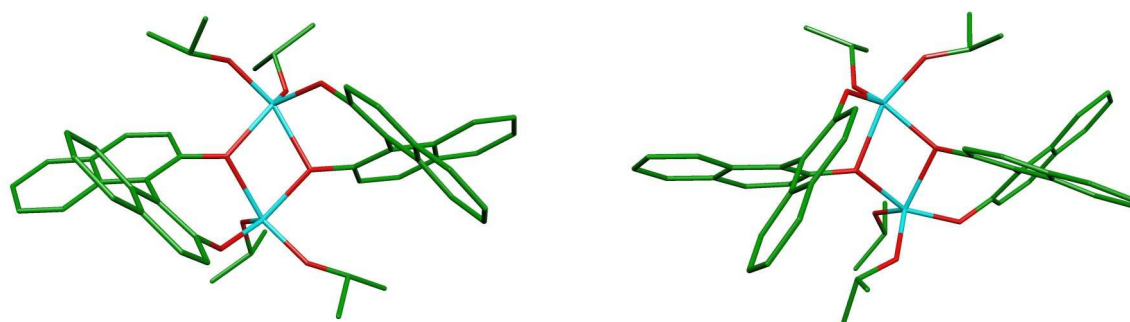
**Abbildung 28.** Geschlossene **63** und offene Form **68** von  $[(\text{Me}_2\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_2$  (DFTB)



#### 5.1.4 Diastereomere der oligomeren Formen

Die positive (oder negative) nichtlineare Enantioselektivität bei den hier behandelten Katalysatorensystemen steht in Zusammenhang mit unterschiedlicher Stabilität verschiedener Diastereomere. Allerdings kann, wie unter 5.1.1 diskutiert, dieser Effekt bei Ti/BINOL-Katalysatoren nicht vollständig durch ein einfaches Dimerisierungs- / Dissoziationsgleichgewicht erklärt werden. Trotzdem spielt natürlich die Stabilität der diastereomeren Dimere eine wichtige Rolle. Beim  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_2$  **65** gibt es zwei mögliche Diastereomere, die homochirale (R,R) sowie die heterochirale (R,S) Form (Abbildung 29).

**Abbildung 29.** Homo- und heterochirales Dimer **65** (DFTB)



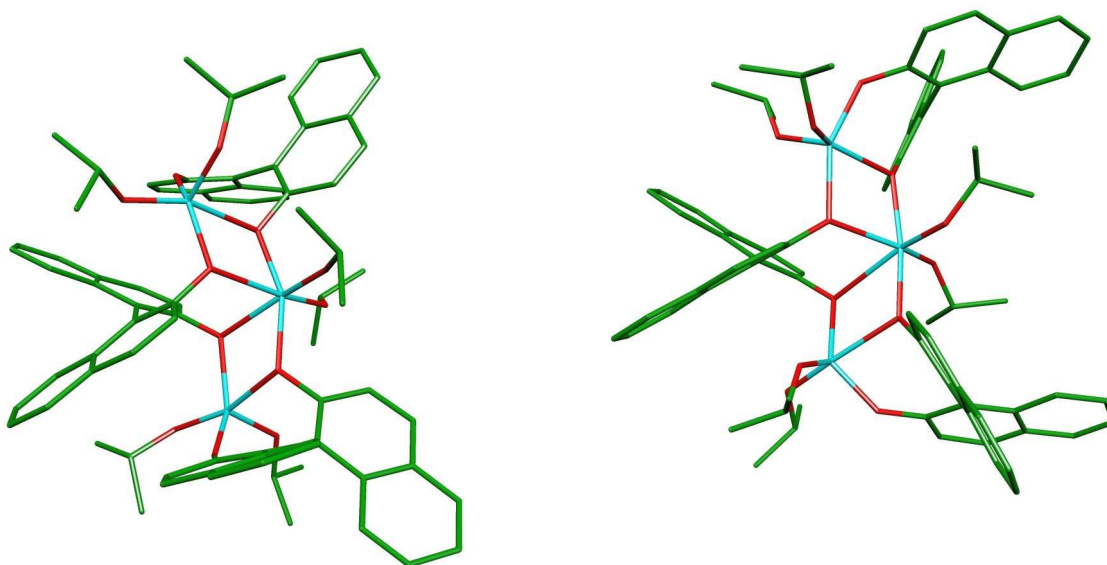
Die DFTB-Rechnung ergibt, dass (R,R)-**65** 0,98 kcal/mol stabiler ist als (R,S)-**65** (die jeweils stabilsten Konformere). Dieser Energieunterschied ist sehr klein, trotzdem scheint das Ergebnis plausibel. In der Untersuchung von BOYLE [112,vgl. 115] wiesen aus racemischen und aus enantiomerenreinem  $\text{Me}_2\text{BINOL}$  erzeugte Katalysatoren die gleichen Spektren auf, was ebenfalls für eine höhere Stabilität des homochiralen Komplexes spricht. Außerdem ist in Abbildung 29 die günstige, fast parallele Anordnung der Naphthalenringe bei (R,R)-**65** zu erkennen. Man kann also mit gewisser Berechtigung davon ausgehen, dass das homochirale Dimer (R,R)-**65** tatsächlich etwas stabiler ist als das heterochirale (R,S)-**65**. Ein Dimerisierungs- / Dissoziationsgleichgewicht würde also nicht zu einer Chiralitätsverstärkung führen, wenn man annimmt, dass das Monomer **12** die aktive katalytische Spezies ist.

**Tabelle 11.** Relative Stabilität (DFTB) - Diastereomer des Trimers [BINOL-Ti(OiPr)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> **64**

Diastereomer <b>64</b>	relative Energie in kcal/mol
(R,S,S)	2,97
(R,R,R)	2,94
(R,S,S)	2,85
(R,S,R)	2,79
(R,S,R)	2,45
(R,S,R)	2,30
(R,S,R)	2,28
(R,S,S)	1,97
(R,S,S)	1,84
(R,R,R)	0,00

War die Geometrie des Dimers **65** noch relativ einfach, so ist die Situation beim Trimer [(BINOL)Ti(OiPr)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> **64** komplizierter. Es gibt 8 (2<sup>3</sup>) Diastereomere, die aber jeweils paarweise Enantiomere sind (außerdem SRR,RSS), so dass die Verbindung drei prinzipiell verschiedene Diastereomere - (R,R,R), (R,S,R) und (R,S,S) - aufweist. Dabei bezeichnet das mittlere Chiralitätszentrum die Konfiguration des BINOLs am mittleren, oktaedrisch koordinierten Titanatom. Natürlich sind neben diesen prinzipiellen Konfigurationen noch zahlreiche weitere Konfigurationen (bzw. Rotamere) möglich.

**Abbildung 30.** Heterochirales und homochirales Trimer **64** (DFTB)



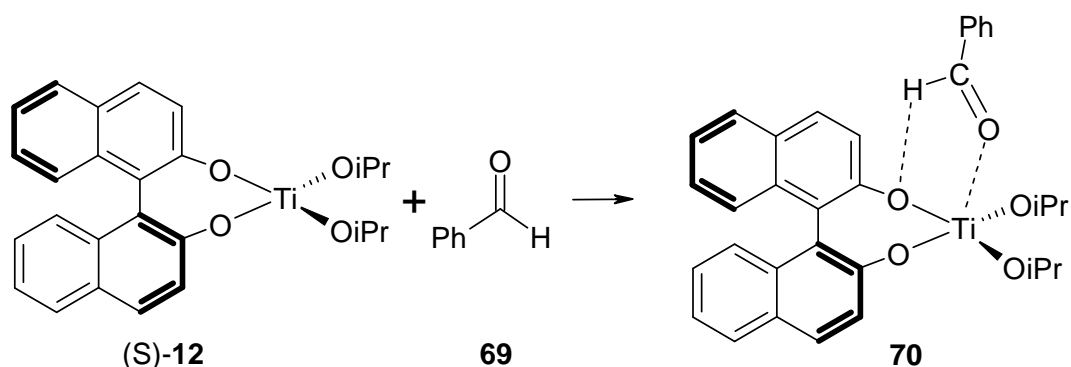
In Tabelle 11 sind die 10 berechneten Diastereomere mit der niedrigsten Energie angegeben. Auch im Fall des Trimers **64** ist ein homochirales Diastereomer nach den hier angegebenen Berechnungen am stabilsten. Die Frage, worauf die Chiralitätsverstärkung bei diesem und vergleichbaren Katalysatorensystemen beruht, kann ausgehend von diesen Ergebnissen nicht beantwortet werden. Eine mögliche Erklärung wäre aber z.B., dass bereits bei der Bildung des Katalysators aus BINOL und  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  die energetisch günstigeren homochiralen Oligomere  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_x$  bevorzugt gebildet werden. Diese könnten dann in Monomere dissoziieren. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass homochirale Oligomere  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_x$  die aktive katalytische Spezies darstellen.



## 5.2 Koordination des Aldehyds

Der erste Schritt der Titan-BINOL-katalysierten MUKAIYAMA-Aldolreaktion ist die koordinative Bindung des Aldehyds an den Katalysator (vgl. 4.4 und 4.5). Diese Reaktion ist für Benzaldehyd **69** und das Monomer (S)-**12** in Schema 31 dargestellt. Benzaldehyd **69** wurde hier und in den folgenden Berechnungen zur Aldolreaktion als Modell für einen Aldehyd RCHO **5** ausgewählt, da er prochiral ist. Außerdem ist die Phenylgruppe sterisch relativ anspruchsvoll, ohne zusätzliche geometrische Freiheitsgrade in die Berechnung einzubringen.

Schema 31



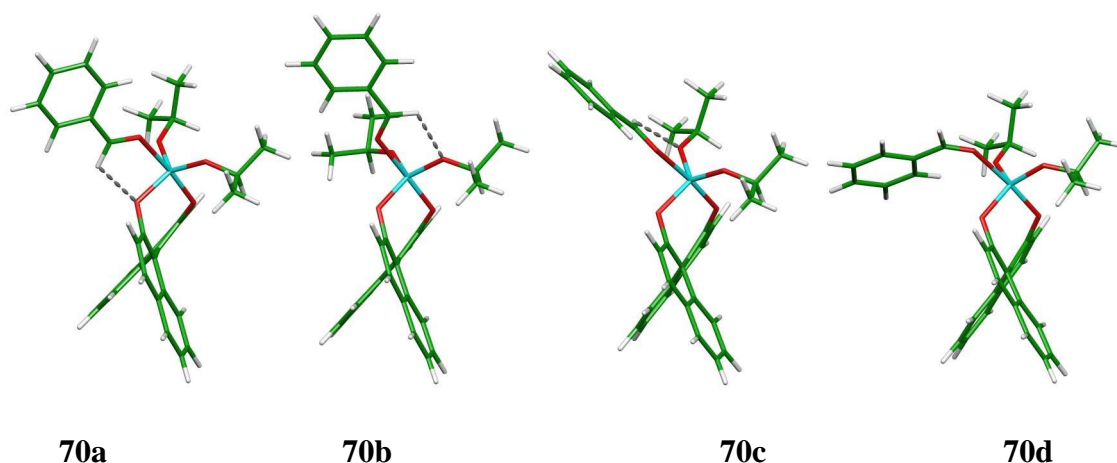
Außer der möglichen Koordination des Carbonylsauerstoffs an das Titan ist bei den meisten bei der Reaktion experimentell eingesetzten Carbonylverbindungen [39] (mangels einer zusätzlichen Koordinationsstelle) keine Chelatbildung möglich. Trotzdem werden hervorragende Enantiomerenüberschüsse erzielt. Dies legt das Vorhandensein eines zusätzlichen ordnenden Strukturelements nahe. Wie schon unter 4.2 diskutiert, wurde dazu von COREY eine Formyl-C-H...X-Wasserstoffbrückenbindung eingeführt.

Bei den hier mit B3LYP und DFTB ausgeführten Berechnungen zeigte sich, dass der Komplex **70** eine trigonal-bipyramidale Struktur aufweist (Abbildung 31). Dabei hat das Carbonylsauerstoff eine axiale Position. Es ist typisch für trigonal-bipyramidale Ti(IV)-Komplexe, dass die schwächsten Liganden eine axiale Position einnehmen [114]. Außerdem nimmt ein Naphthol-Sauerstoff-Atom des BINOLs die axiale und eines die äquatoriale Position ein. Diese Anordnung der beiden BINOL-Sauerstoffe entspricht damit der bei der

Röntgenkristallstruktur des Trimers **64** (vgl. 5.1.2) am trigonal-bipyramidalen Titan gefundenen Konfiguration.

Bei den stabilsten Strukturen **70a**, **70b** und **70c** (Abbildung 31) gibt es offenbar eine zusätzliche C-H $\cdots$ O-Wechselwirkung.

**Abbildung 31.** Struktur der stabilsten Rotamere von **70**



Diese drei Konformationen (**70a**, **70b**, **70c**) erhält man durch Rotation um die Ti-O-Bindung (gegen den Uhrzeigersinn), wobei sich jeweils eine Wasserstoffbrücke des Formyl-Wasserstoffs mit einem der äquatorial angeordneten Sauerstoffe ergibt. Zwei der äquatorialen Sauerstoffe kommen von den OiPr-Gruppen, ein Sauerstoff vom BINOL. Im Komplex **70d** gibt es keine Formyl C-H $\cdots$ O-Wasserstoffbrücke.

Die berechneten Komplexbildungsenergien der stabilsten Konformere von **70** sind in Tabelle 12 zusammengestellt, außerdem sind die relativen Stabilitäten der Konformere angegeben.

**Tabelle 12.** Komplexbildungsenergie und relative Stabilität der Rotamere **70** in kcal/mol

	<b>70a</b>	<b>70b</b>	<b>70c</b>	<b>70d</b>
$E_{\text{komplex}}$ B3LYP <sup>a</sup>	-4.7	-3.3	-4.3	-1.3
$E_{\text{komplex}}$ DFTB	-8.8	-8.1	-8.5	-6.0
$E_{\text{relativ}}$ B3LYP <sup>a</sup>	0.0	1.4	0.4	3.4
$E_{\text{relativ}}$ DFTB	0.0	0.7	0.3	2.2

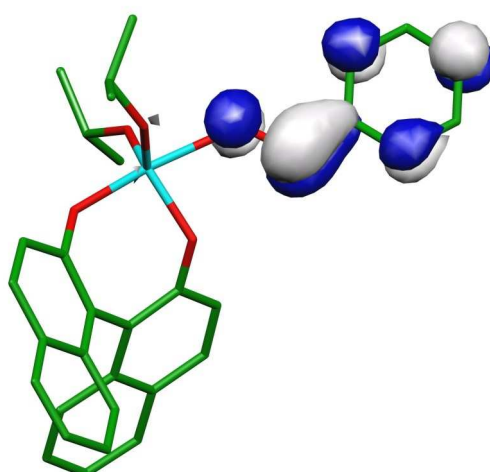
<sup>a</sup>) Lanl2DZ für Ti; 6-31G\* für C, H, O

Man erhält mit DFTB etwa 4 kcal/mol höhere Komplexbildungsenergien als mit B3LYP. Aber die energetische Reihenfolge der Konformere wird mit beiden Methoden gleich bestimmt. Am stabilsten ist das Konformer **70a**, bei dem die CH-O Wasserstoffbrücke zu dem BINOL-Sauerstoff besteht. Allerdings liegt das nächste Konformer **70c** mit Wasserstoffbrücke zum OiPr-Sauerstoff nur 0,4 kcal/mol (B3LYP) darüber. Wird die Wasserstoffbrücke im Konformer **70d** gelöst, ist die Komplexbildungsenergie deutlich geringer.

Die Berechnungen zeigen, dass die Einführung einer Formyl CH-X Wasserstoffbrückenbindung ein brauchbares Modell ist, um auch die Struktur eines Aldehyd-Ti(BINOL) Komplexes zu beschreiben. Allerdings scheint der Energieunterschied zwischen den Rotameren, bei denen eine solche Bindung besteht, zu gering zu sein, um daraus allein die Enantioselektivität zu erklären. Bei der Berechnung der Übergangsstrukturen kann man keine der drei Konformationen (**70a**, **70b**, **70c**) von vornherein ausschließen.

Abschließend soll noch kurz auf die Aktivierung des Aldehyds im Komplex mit [(BINOL)Ti(OiPr)<sub>2</sub>] **12** eingegangen werde, denn darauf beruht letztendlich die katalytische Wirkung. In Abbildung 32 ist das niedrigste unbesetzte Molekülorbital (LUMO) des Komplexes **70a** dargestellt. Es entspricht im Prinzip dem LUMO von Benzaldehyd **69** (B3LYP und DFTB).

**Abbildung 32.** LUMO des Benzaldehyd-[(BINOL)Ti(OiPr)<sub>2</sub>] Komplexes **70a** (DFTB)



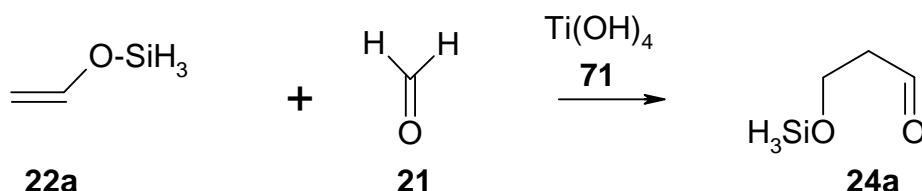
Allerdings ist die Energie des LUMO in **70a** deutlich niedriger als im Benzaldehyd **69**, und zwar um 29 meV (B3LYP) bzw. 19 meV (DFTB). Diese Verschiebung erleichtert den nucleophilen Angriff am C-Atom.

### 5.3 Mechanismus und Enantioselektivität der Reaktion

#### 5.3.1 Die Reaktion mit $\text{Ti}(\text{OH})_4$ als Testfall

An dieser Stelle sei noch eine Testreaktion (Schema 32) eingeführt. Die in den folgenden Abschnitten darzulegenden Berechnungen zur Ti-BINOL katalysierten Aldolreaktion wurden wegen der Größe der Systeme mit DFTB ausgeführt. In den vorangegangenen Abschnitten konnte gezeigt werden, dass sowohl die Struktur des Katalysators (5.1) als auch die Komplexbildung mit dem Aldehyd (5.2) mit DFTB in guter Übereinstimmung mit experimentellen Werten oder mit B3LYP berechnet werden konnten. Nun soll an dieser Stelle noch die Güte an einer vereinfachten Testreaktion untersucht werden.

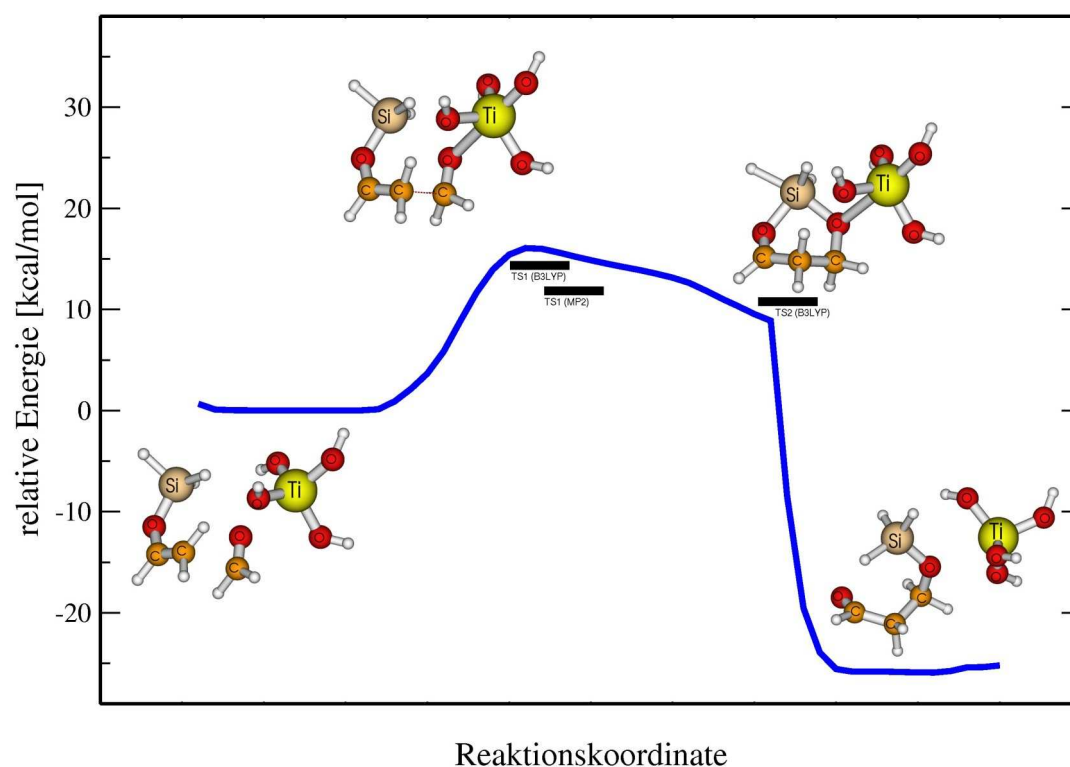
**Schema 32**



Außerdem wurde wegen der flachen Potentialfläche die *nudged elastic band* – Methode (NEB) zur Berechnung des Reaktionsweges verwendet. Auch um diese Methode zu testen, ist diese vereinfachte Reaktion geeignet. Ansonsten wurde die Reaktion im Gegensatz zu den unter 4.4 und 4.5 untersuchten Reaktionen nicht ausführlich betrachtet, da  $\text{Ti}(\text{OH})_4$  **71** kein geeignetes Modell für Ti-BINOL-Katalysatoren darstellt. Es sind z.B. artifizielle Wasserstoffbrücken möglich.

In Abbildung 33 ist der mit NEB/DFTB berechnete Reaktionsweg dargestellt (blaue Kurve). Die Reaktion verläuft vergleichbar mit der unter 4.4.1 (Schema 19) untersuchten Reaktion. Allerdings sind die Barrieren deutlich höher. Dies ist auf die viel geringere LEWIS-Säurestärke des  $\text{Ti}(\text{OH})_4$  **71** (verglichen mit  $\text{BF}_3$ ) zurückzuführen.

**Abbildung 33.** DFTB/NEB Berechnung des MEP der Testreaktion entsprechend Schema 32 und Vergleich mit den B3LYP- und MP2-Energien



Mit DFTB (und MP2) konnte aufgrund der geringen LEWIS-Säurestärke des Ti(OH)<sub>4</sub> **71** auch kein echter stationärer Punkt für den Silylgruppentransfer (Übergangszustand II) optimiert werden. Aber der Vergleich des Reaktionsweges in Abbildung 33 zeigt die Analogie des Reaktionsverlaufs, berechnet mit den verschiedenen Methoden. In Tabelle 13 sind die berechneten Energien zusammengefasst.

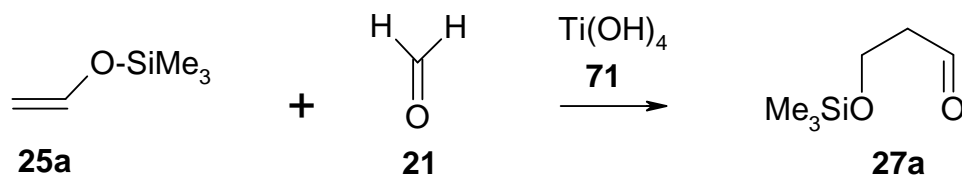
**Tabelle 13.** Aktivierungsenergien und Reaktionsenergien der Ti(OH)<sub>4</sub>-katalysierten Testreaktion entsprechend Schema 32

	Edukte <b>22a+21+71</b>	Übergangs- zustand I	Zwischen- produkt	Übergangs- zustand II	Produkte <b>24a+71</b>
$\Delta E_{\text{B3LYP}}$ <sup>a)b)</sup>	0	14.4	12.8	11.9	-26.6
$\Delta E_{\text{MP2}}$ <sup>a)b)</sup>	0	12.5	-	-	-32.5
$\Delta E_{\text{DFTB}}$ <sup>b)</sup>	0	15.4	-	-	-25.3

<sup>a)</sup> 6-31G\* für C,O,H /Lanl2DZ für Ti,Si <sup>b)</sup> in kcal/mol

Die berechneten Aktivierungs- und Reaktionsenergien sind vergleichbar. Der mit NEB/DFTB bestimmte stationäre Punkt für die Knüpfung der C-C-Bindung (Übergangszustand I) stimmte exakt mit dem (Quasi NEWTON-) DFTB optimierten Übergangszustand I überein.

**Schema 33**



Ein ähnliches Ergebnis wurde für die Testreaktion mit Trimethylsilylenolether (Schema 33) erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 angegeben. Mit B3LYP konnte zwar noch ein instabiles Zwischenprodukt optimiert werden, aber die Reaktion wird durch die Barriere für den Silylgruppentransfer (Übergangszustand II) bestimmt. Insofern unterscheidet sich die Reaktion nur unwesentlich von der unkatalysierten Reaktion über den Übergangszustand **26a** (vgl. Tabelle 2).

**Tabelle 14.** Aktivierungsenergien und Reaktionsenergien der **Ti(OH)<sub>4</sub>** -katalysierten Testreaktion entsprechend Schema 33

	Edukte <b>25a+21+71</b>	Übergangs- zustand I	Zwischen- produkt	Übergangs- zustand II	Produkte <b>27a+71</b>
$\Delta E_{\text{B3LYP}}^{\text{a)b)}$	0	10.5	10.5	18.3	-26.1
$\Delta E_{\text{DFTB}}^{\text{b)}$	0	-	-	20.5	-23.7

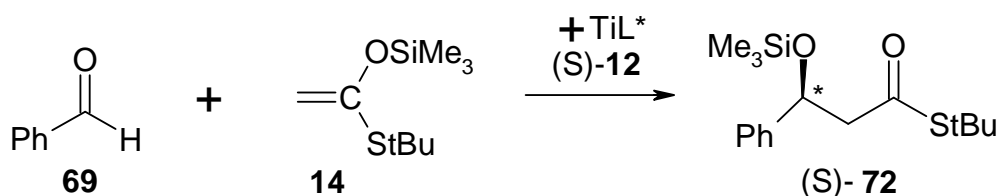
<sup>a)</sup> 6-31G\* für C,O,H /Lanl2DZ für Ti,Si <sup>b)</sup> in kcal/mol

Mit DFTB ist das sehr schwach ausgebildete Zwischenprodukt der B3LYP-Potentialfläche kein stationärer Punkt. Die Höhe der Barriere des Silylgruppentransfers (Übergangszustand II) ist aber vergleichbar. Auch die Reaktionsenergien stimmen gut überein. Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass DFTB-Rechnungen für diese Reaktion Energien liefern, die gut mit B3LYP und MP2 übereinstimmen.

### 5.3.2 Mechanismus der Reaktion mit intramolekularem Silyltransfer

Im Gegensatz zu den unter 4.4 und 4.5 untersuchten Mechanismen der MUKAIYAMA-Aldolreaktion gibt es bei der Ti-BINOL katalysierten Reaktion aufgrund der Experimente mit doppelt markierten Silylenolethern von MIKAMI [27] (Schema 7) einen Beweis für intramolekularen Silyltransfer. Außerdem ist die Reaktion „echt“ katalysiert, obwohl mit 10 mol% relativ viel Katalysator zugegeben werden muss. Ausgehend von diesen Fakten ist ein Mechanismus analog dem in Schema 21 (4.4.3;  $\text{BF}_3$ ) und Schema 24 (4.5;  $\text{TiCl}_4$ ) diskutierten wahrscheinlich. In diesen Abschnitten wurde bereits auf das Problem der sehr flachen Potentialfläche und den damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Optimierung, besonders der Übergangsstrukturen, hingewiesen. Deshalb wurde für die Reaktion von Benzaldehyd **69** mit dem Silyl-S-ketenacetal **14** (Schema 34) unter Anwendung der NEB-Methode der *minimum energy path* (MEP) mit 200 Geometrien entlang des Reaktionsweges „als Ganzes“ berechnet.

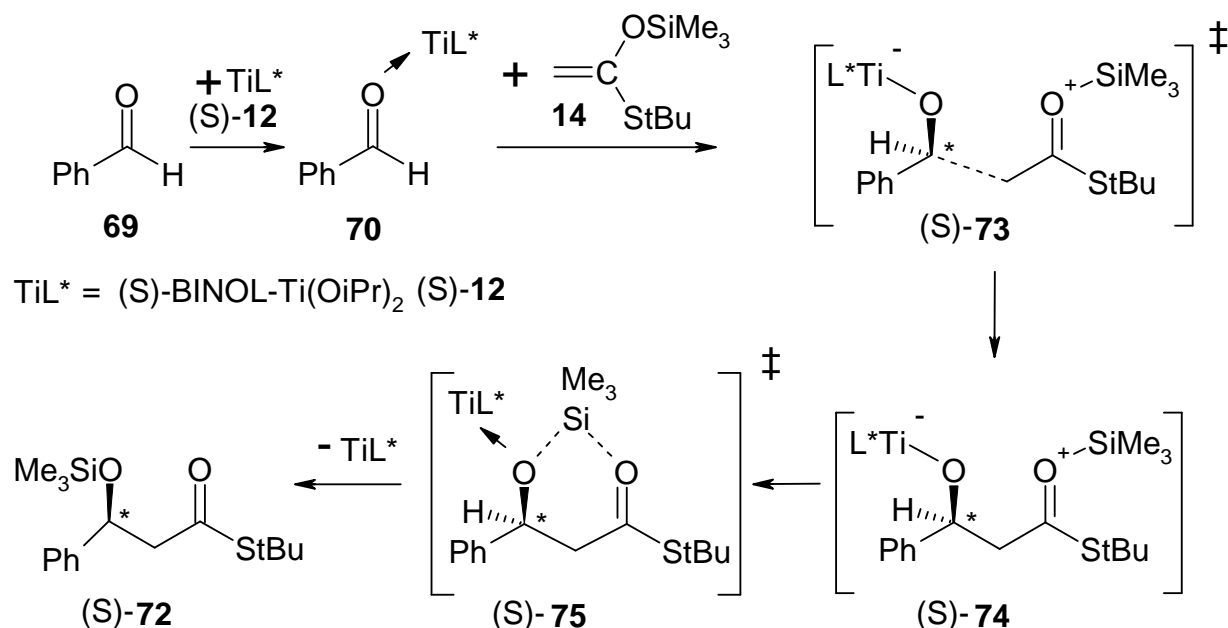
**Schema 34**



Als quantenchemisches Verfahren wurde dabei DFTB verwendet. Der verhältnismäßig geringe numerische Aufwand erlaubt dabei, das System ohne künstliche „Schnitte“ zu berechnen. Das heißt, dass alle Substituenten explizit in die Rechnung einbezogen werden. Dies ist wichtig, da nur so die Möglichkeit besteht, eine stereochemische Differenzierung zu berechnen. Außerdem ist das Ersetzen von großen Substituenten durch weniger aufwendig zu berechnende Substituenten immer eine zusätzliche Quelle von Unsicherheiten in quantenchemischen Berechnungen.

Der ebenfalls mit den NEB/DFTB-Berechnungen erhaltene Mechanismus ist in Schema 35 dargestellt.

Schema 35



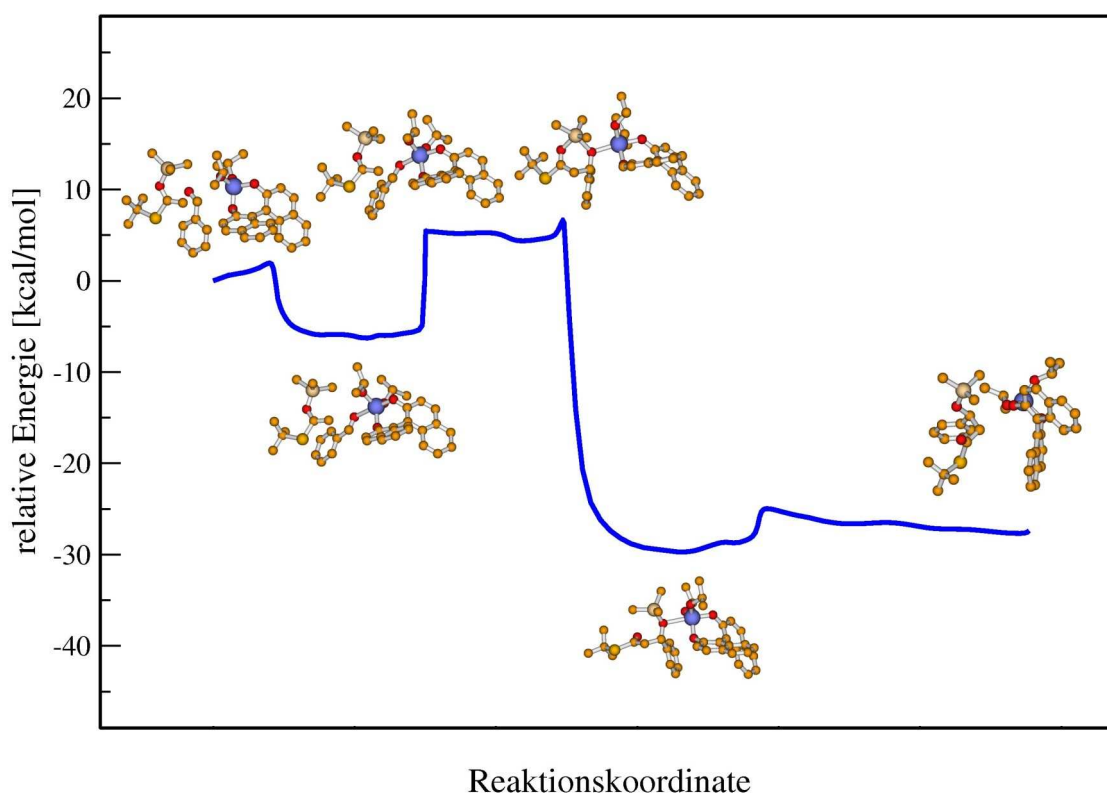
Wie aus den Ergebnissen mit  $BF_3$  und  $TiCl_4$  zu erwarten war, verläuft auch diese Reaktion über einen zweistufigen Mechanismus. Der energetische Verlauf des aus den NEB/DFTB-Berechnungen erhaltenen MEP ist in Abbildung 34 gezeigt. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es bei der Pfadberechnung mit NEB bei einem so komplexen System nicht sinnvoll ist, den Reaktionsverlauf über alle Übergangsstruktur-Konformere zu berechnen. Für den Vergleich der Übergangsstruktur-Konformere, wie er unter 5.3.4 (Enantioselectivität) diskutiert wird, ist es zweckmäßiger, die Übergangsstruktur-Konformere z.B. durch Rotation um Bindungen zu erzeugen. Diese können anschließend mit (Quasi-)NEWTON-Verfahren optimiert werden.

Dennoch gibt der in Abbildung 34 gezeigte Reaktionsverlauf einen hervorragenden Eindruck des kompletten katalytischen Cyclus. Das Intermediat **74** wird nach der C-C-Bindungsknüpfung (**73**) gebildet und liegt etwa 5 kcal/mol über den Ausgangsstoffen. Danach kann über die Übergangsstruktur **75** die Silylgruppe übertragen werden.

Es sind aber nicht nur die Übergangsstrukturen **73** und **75** deutlich zu erkennen, sondern auch kleinere Barrieren. Derartige Barrieren, beispielsweise für Rotation von Substituenten, sind selbstverständlich während einer so komplexen Reaktion zu durchlaufen. Sie können aber mit herkömmlichen Optimierungsverfahren nicht oder nur schwer aufgefunden werden.



**Abbildung 34.** Katalytischer Cyclus der Aldolreaktion (DFTB/NEB; mit 200 Geometrien.)

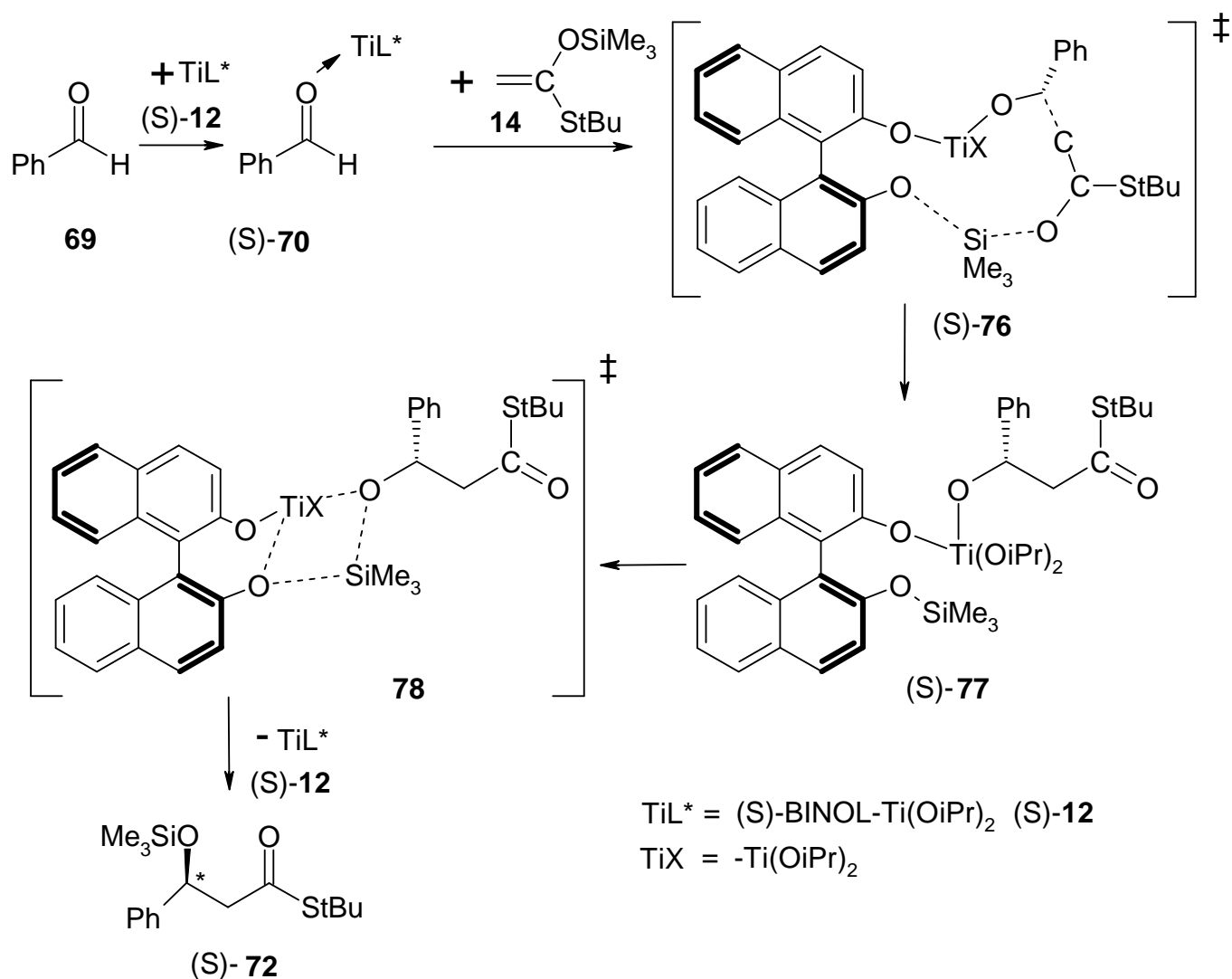


Beispiele für diese niedrigen Barrieren sind die Übergangsstrukturen für die Bildung des LEWIS-Säure-Komplexes **70** und des Produktes **72**.

### 5.3.3 Alternativer Mechanismus der Reaktion

Der in Schema 35 dargestellte Mechanismus mit intramolekularem Silyltransfer stimmt mit den experimentellen Ergebnissen überein und entspricht in wesentlichen Punkten (bis auf den Verlauf über ein kurzlebiges Intermediat **74**) dem von MIKAMI [27] vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus. Allerdings hat CARREIRA darauf hingewiesen [123,124], dass auch ein Mechanismus über ein Zwischenprodukt **77** (Schema 36) das Fehlen eines intermolekularen Silylgruppentransfers (Schema 7) erklären könnte.

**Schema 36**



Der sich daraus ergebende mögliche Mechanismus ist in Schema 36 dargestellt. Im Prinzip entspricht dieser Mechanismus den bei BF<sub>3</sub> (Schema 22) und TiCl<sub>4</sub> (Schema 23) diskutierten Mechanismen mit intermolekularem Silyltransfer (bzw. Freisetzung von Me<sub>3</sub>SiX **4**). Der entscheidende Unterschied ist, dass durch den zweizähnigen BINOL-Liganden Me<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> abgefangen werden kann.

**Tabelle 15.** Relative Energien des alternativen Reaktionsmechanismus entsprechend Schema 36; in kcal/mol

	Edukte	Übergangs- zustand 3	Zwischen- produkt	Übergangs- zustand 4	Produkte
	<b>69+ (S)-12 + 14</b>	<b>76</b>	<b>77</b>	<b>78</b>	(S)- <b>72</b> + (S)- <b>12</b>
$\Delta E_{\text{DFTB}}$	0	+8.8	<b>-39.7</b>	-8.9	-34.6
$\Delta E_{\text{DFTB}}$	+39.7	+48.5	0	<b>+30.8</b>	+5.1

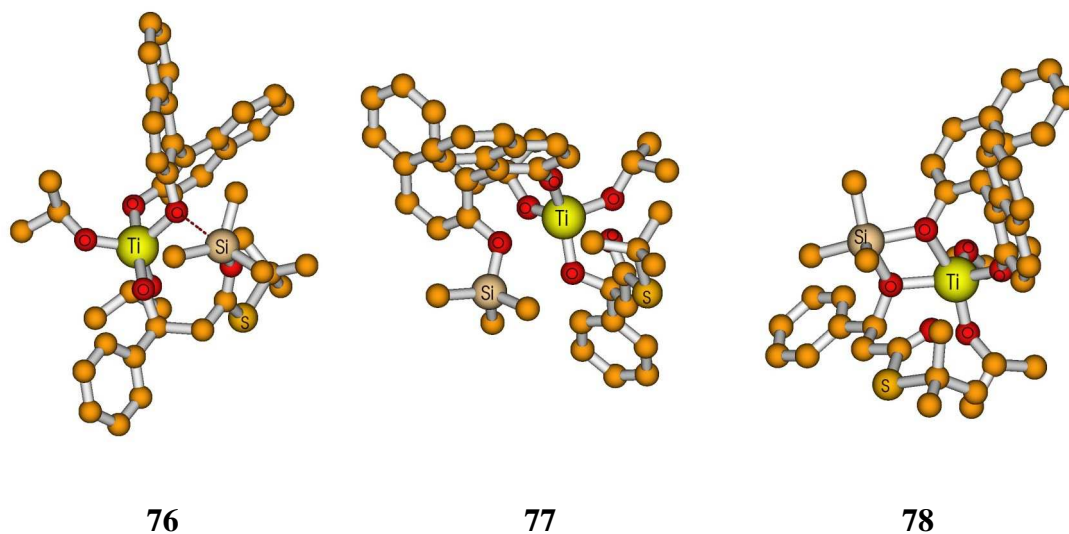
(relativ zu **77**)

In Tabelle 15 sind die relativen Energien der mit DFTB berechneten stationären Punkte angegeben. Der Übergangszustand **76** für die C-C-Bindungsknüpfung und die Übertragung der Silylgruppe auf BINOL liegt 8,8 kcal/mol über der Energie der Ausgangsstoffe, und damit 3,2 kcal/mol über dem niedrigsten Übergangszustand **73** (Schema 35). Dieser Reaktionsweg kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Aber das gebildete Intermediat **77** ist energetisch sehr stabil. Die berechnete Barriere **78** für die Rückübertragung der Silylgruppe ist mit 30,8 kcal/mol (bezogen auf **77**) nur bei erhöhter Reaktionsenergie überwindbar.

Es soll hier aber angemerkt werden, dass in **78** gleichzeitig die Rückübertragung der Silylgruppe und die „Rückkoordination“ des Titans an das BINOL erfolgt (Abbildung 35). Dies wurde als einzige mögliche Übergangsstruktur gefunden. Lösungsmittelmoleküle könnten aber möglicherweise das Titan vorübergehend absättigen, was einen energetisch günstigeren Weg eröffnen könnte.

Dessen ungeachtet machen die hier vorliegenden Ergebnisse einen Reaktionsweg über **77** unwahrscheinlich. Vielmehr könnte **77** eine Senke darstellen, welche die Anzahl der Katalysatorencyclen beschränkt.

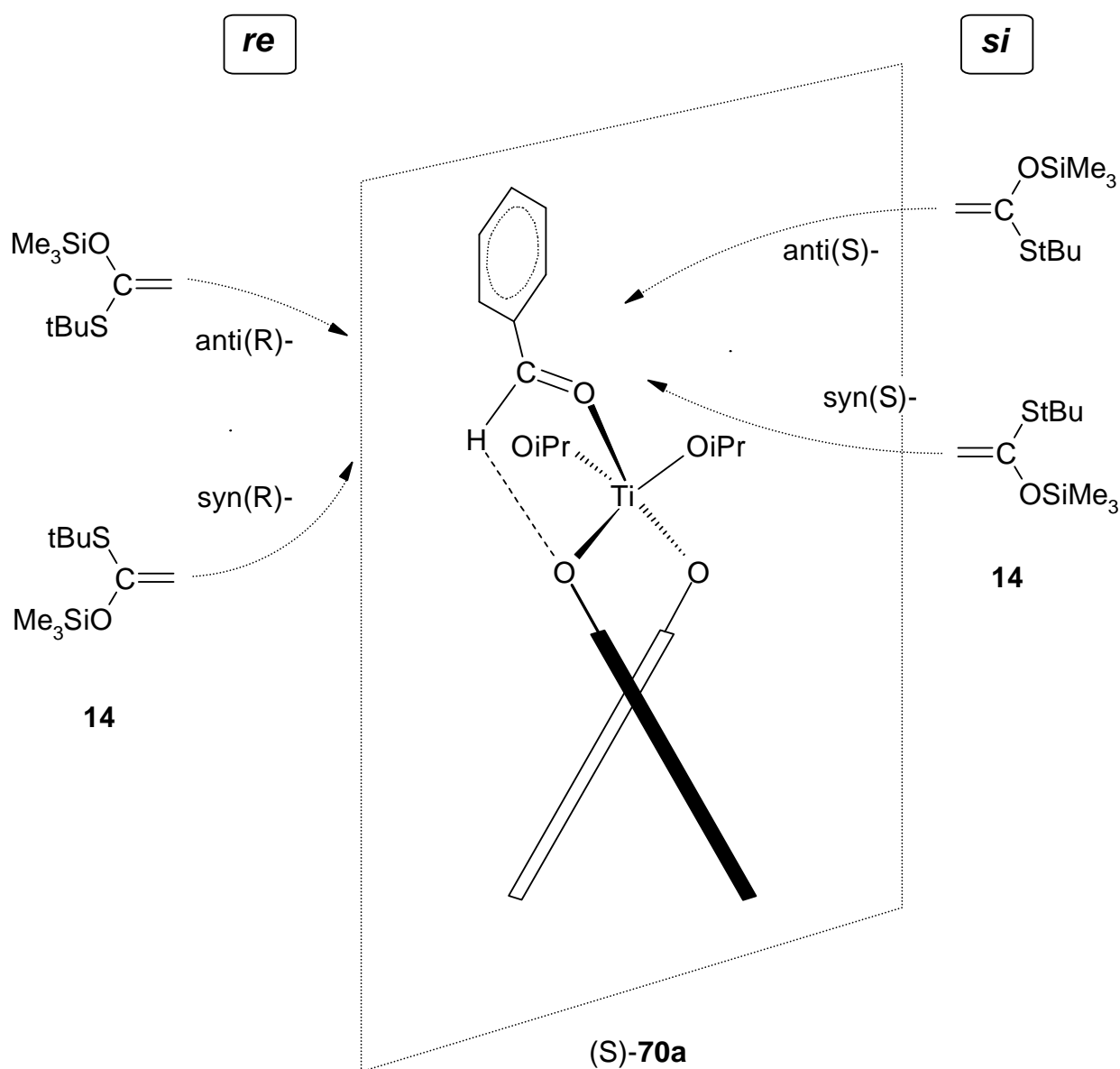
**Abbildung 35.** Stationäre Punkte **76**, **77**, **78**; alternativer Reaktionsmechanismus; DFTB



#### 5.3.4 Enantioselektivität

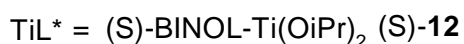
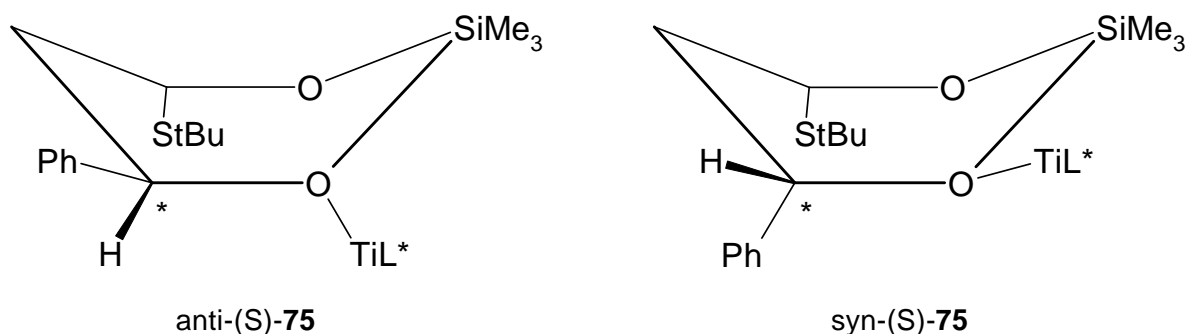
Die interessanteste Frage bei dieser Reaktion ist natürlich die nach dem Ursprung der Enantioselektivität. Dazu ist eine detaillierte Diskussion der Übergangsstrukturen unerlässlich. Wie in Abbildung 34 erkennbar, ist der Silyltransfer der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Außerdem erleichtert die 6-gliedrige Übergangsstruktur **75** (Schema 35) die Analyse der Geometrie. Bei der offenen Übergangsstruktur **73** ist das wesentlich unübersichtlicher. Geht man aber davon aus, dass auch in der Übergangsstruktur **73** bereits eine schwache Vororientierung der Silylgruppe zum Carbonylsauerstoff vorliegt („erweiterte Boot-Struktur“; vgl. 4.7), ist zumindest eine partielle Übertragung der Analyse der Struktur von **75** auf **73** möglich. Deshalb soll an dieser Stelle mit der Diskussion der Übergangsstruktur **75** begonnen werden.

**Abbildung 36.** Schematische Darstellung des *re*- bzw. *si*-Angriffs an **70a**



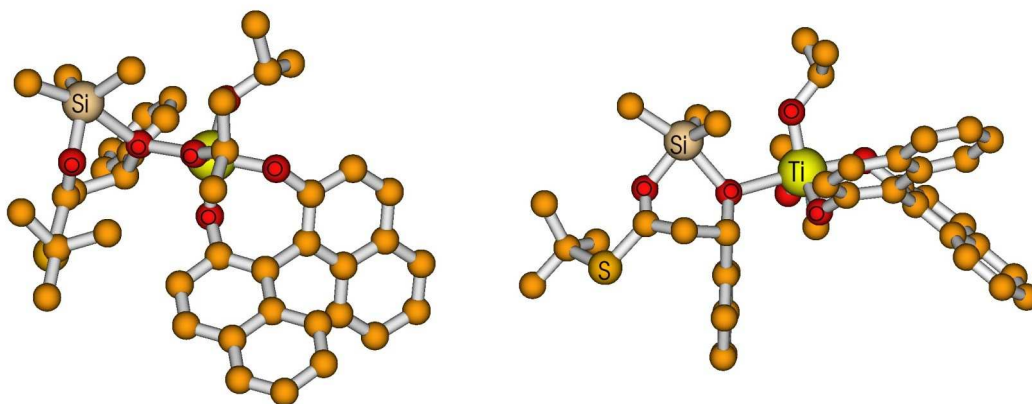
Alle berechneten (DFTB) Übergangsstrukturen **75** waren bootförmig (vgl. 4.1). Zusätzlich bleiben die wichtigen Strukturmerkmale der Ausgangsstoffe erhalten: die *s-cis*-Konformation des Silylenolethers, die trigonal-bipyramidale Struktur am Titan im Komplex **70** und die C-H...O-Wasserstoffbrückenbindung. Unterschiedliche Konfigurationen ergeben sich aus dem *re*- bzw. *si*-Angriff des Silyl-S-ketenacetals **14** (Abbildung 36). Außerdem kann die Orientierung des Silyl-S-ketenacetals **14** variieren, was zu einer unterschiedlichen Orientierung um die bootförmige 6-gliedrige Struktur führt (Abbildung 37). Für diese Anordnungen werden die Bezeichnungen *anti-75* und *syn-75* eingeführt, bezogen auf die Orientierung von TiL\* zu der Silylgruppe.

**Abbildung 37.** Schematische Darstellung der bootförmige Übergangsstruktur **75**



Zur Verdeutlichung werden (neben der schematischen Darstellung in Abbildung 37) eine anti-(S)- und eine syn-(S)-Struktur von **75** in Abbildung 38 gezeigt. Es ist zu erkennen, dass bei der anti-Struktur eine sterische Hinderung der StBu-Gruppe mit BINOL vorliegt. Dagegen hat die Phenylgruppe in der syn-Struktur einen geringen Abstand zum BINOL.

**Abbildung 38.** Geometrie (DFTB) der Übergangsstrukturen anti-a-(S) und syn-a-(S) **75**



Als zusätzlicher Freiheitsgrad fungieren außerdem noch die drei möglichen stabilen Rotamere des Aldehyd-Titan-Komplexes **70a**, **70b** und **70c** (5.2). Die Bezeichnungen **a**, **b**, **c** werden in Analogie für **75** beibehalten. Daraus ergeben sich

$$— \quad 2 \text{ (R,S)} * 2 \text{ (syn/anti)} * 3 \text{ (a,b,c)} = 12 \quad —$$

zwölf prinzipiell verschiedene Übergangsstruktur-Stereoisomere für **75**. Natürlich ergeben sich weitere Rotamere durch die Stellung der OiPr-Gruppen, der verschiedenen Methylgruppen, der Phenylgruppe und der StBu-Gruppe. Andererseits müssen nicht alle zwölf prinzipiell möglichen Strukturen stationäre Punkte auf der Potentialfläche sein (z.B. bei starker sterischer Hinderung). Trotzdem bilden diese zwölf Strukturen eine gute Grundlage

für die systematische Suche nach den Übergangsstrukturen. Außerdem stellen sie ein vernünftiges Ordnungsprinzip für die gefundenen Übergangsstruktur-Stereoisomere dar. In Tabelle 16 ist die Energie dieser berechneten Isomere, relativ zu dem Isomer mit der niedrigsten Energie, aufgelistet.

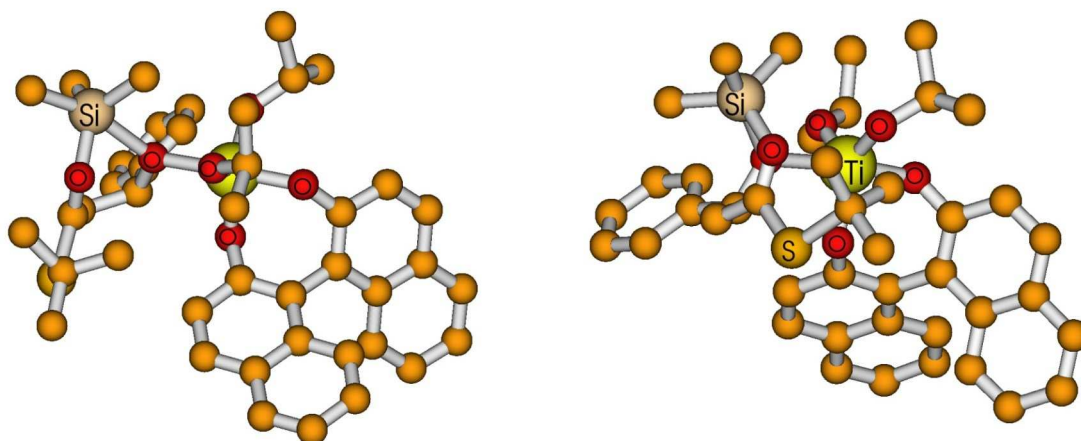
**Tabelle 16.** Relative Stabilität (DFTB) - Übergangsstruktur-Stereoisomere von **75**.

Übergangsstruktur <b>75</b>	relative Energie in kcal/mol
syn-(S)- <b>75b</b>	14.98
anti-(R)- <b>75c</b>	11.12
syn-(S)- <b>75b</b>	10.26
syn-(S)- <b>75c</b>	9.92
syn-(R)- <b>75c</b>	8.52
anti-(S)- <b>75a</b>	6.94
syn-(S)- <b>75b</b>	3.58
anti-(R)- <b>75b</b>	3.19
syn-(S)- <b>75c</b>	2.88
syn-(S)- <b>75b</b>	2.78
syn-(R)- <b>75b</b>	2.56
syn-(S)- <b>75c</b>	2.44
syn-(R)- <b>75a</b>	2.36
anti-(S)- <b>75a</b>	1.80
syn-(R)- <b>75c</b>	1.72
anti-(R)- <b>75c</b>	1.52
syn-(S)- <b>75a</b>	1.35
anti-(S)- <b>75a</b>	0.93
anti-(R)- <b>75a</b>	0.66
anti-(S)- <b>75a</b>	0.00

In Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen führt der energetisch niedrigste Übergangszustand mit (S)-**12** als Katalysator zu einem S-konfigurierten Produkt. Hingegen ist der Unterschied in der Energie zu gering, um den hohen Enantiomerenüberschuss zu erklären. Die Ursachen dafür können verschiedener Natur sein und sollen an anderer Stelle (5.3.3)

ausführlich diskutiert werden. Das hier erhaltene Ergebnis würde nur einen Enantiomerenüberschuss von 54% bewirken ( $T=273,15\text{K}$ ). In Abbildung 39 sind die beiden Übergangsstrukturen **75** mit der niedrigsten Energie dargestellt.

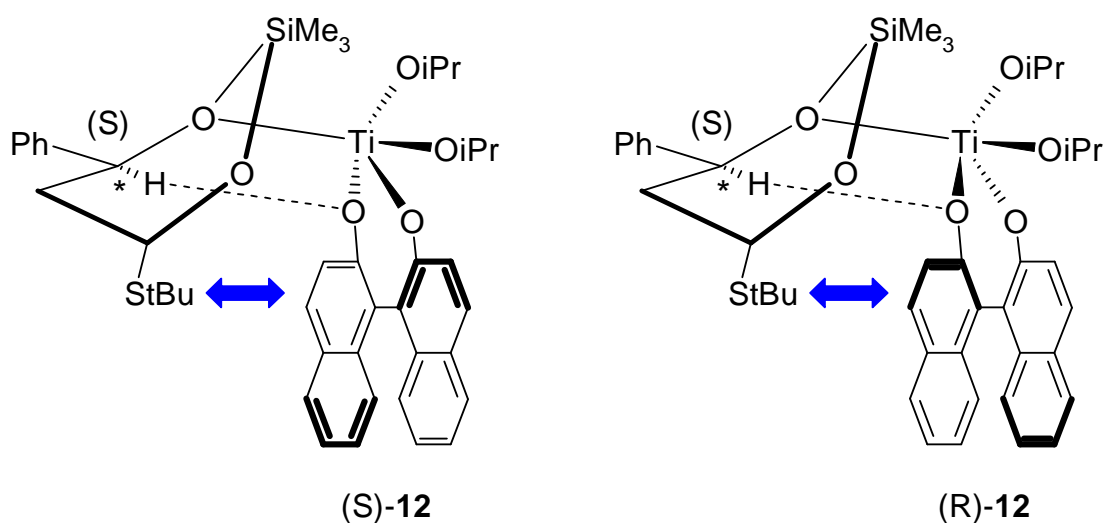
**Abbildung 39.** Energetisch günstigste (DFTB) Übergangsstruktur-Stereoisomere von **75**



Zur besseren Vergleichbarkeit haben beide Übergangsstrukturen in Abbildung 39 S-Konfiguration am C-Atom des Aldolproduktes, aber (S)-**12** („richtige“ Konfiguration) bzw. (R)-**12** („falsche“ Konfiguration) als Katalysator. Beide Strukturen sind anti-konfiguriert und leiten sich vom Komplex **70a** ab ( $\text{CH-O} < \text{BINOL-Brücke}$ ). Wegen des geringen Energieunterschiedes ist bei der Folgerung über sterische Hinderungen natürlich Vorsicht geboten. Dennoch soll kurz versucht werden, eine plausible Erklärung für die Enantioselektivität zu geben. Abgeleitet von Abbildung 39 ist in Abbildung 40 eine schematische Darstellung der Strukturen mit den entsprechenden stereochemischen Wechselwirkungen angegeben. Die Konfiguration um die bootförmige Übergangsstruktur ist in beiden Fällen gleich. Die unterschiedliche Konfiguration des Ti-BINOL Katalysators führt aber im Falle von (R)-**12** zu einer etwas stärkeren sterischen Abstoßung zwischen der StBu-Gruppe und einem Naphtholring.



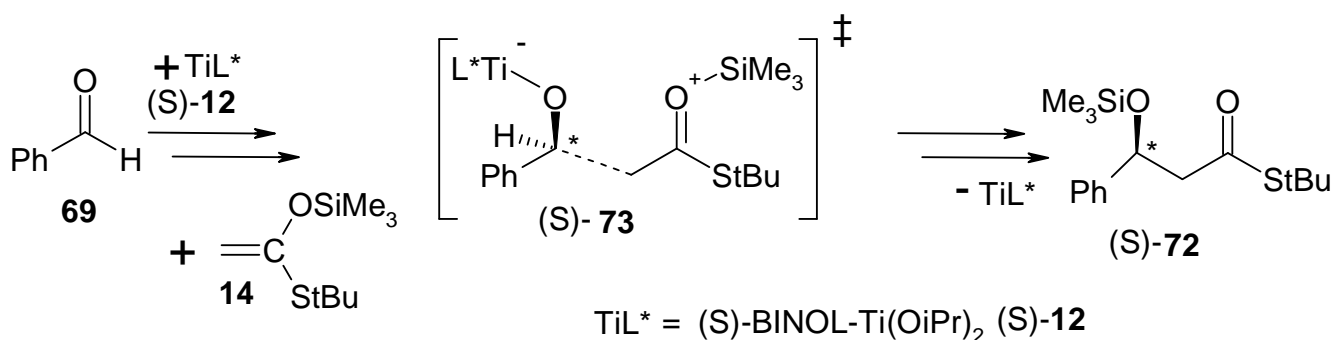
**Abbildung 40.** Schematische Darstellung der anti-(S)- und anti-(R)-Konfiguration von **75**



Diese geringfügig stärkere sterische Hinderung bedingt die Bevorzugung des S-Enantiomers beim Einsatz von Ti-BINOL (S)-**12** als Katalysator. Im Falle der syn-Konfiguration kann man analoge Schlussfolgerungen ziehen. Die sterische Abstoßung ist dann aber zwischen der Phenylgruppe und dem BINOL-Ring ausschlaggebend.

Nach dieser ausführlichen Diskussion der Übergangsstruktur für den Silyltransfer **75** soll jetzt die C-C-Bindungsknüpfung über **73** behandelt werden. Letztlich wird bereits in diesem Schritt die Konfiguration des neuen chiralen Zentrums festgelegt (Schema 37). Aber wie bereits weiter oben ausgeführt, ist der Silyltransfer **75** (Schema 35) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Man kann die Bildung des Intermediats **74** also als vorgelagertes Gleichgewicht auffassen. Die Barriere zur C-C-Bindungsknüpfung spielt bei diesem Reaktionsmechanismus keine Rolle für die Enantioselectivität.

**Schema 37**



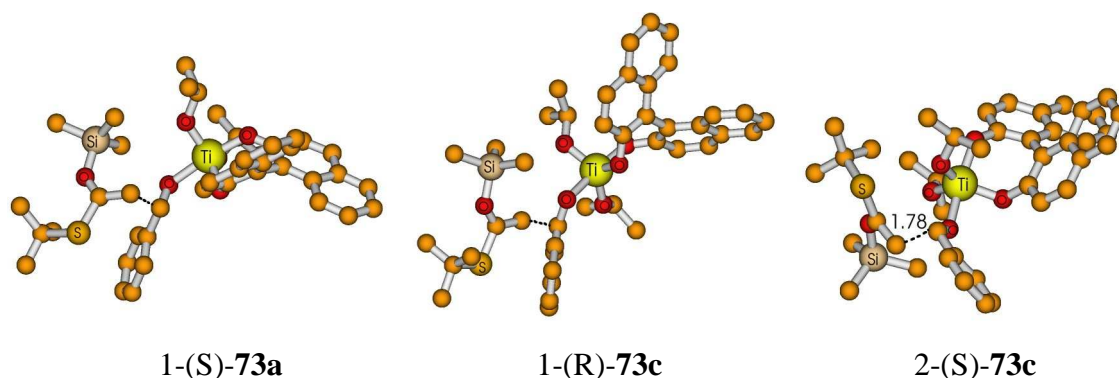
Die Übergangsstrukturen **73** mit der niedrigsten Energie sind in Tabelle 17 aufgeführt. Leider ist es infolge der offenen Struktur von **73** (Abbildung 41) nicht möglich, diese in eine Systematik (wie bei **75**) einzuordnen. Aber die Vororientierung für eine mögliche Übergangsstruktur **75** (Schema 35) ist bereits gegeben, weshalb diese zum Vergleich in Tabelle 17 mit aufgeführt wird.

**Tabelle 17.** Relative Stabilität (DFTB) - Übergangsstrukturen **73**; möglicher Reaktionsweg.

Übergangsstruktur <b>73</b>	relative Energie in kcal/mol	möglicher Weg zu <b>75</b>
2-(R)- <b>73c</b>	1.61	syn-(R)- <b>75c</b>
4-(S)- <b>73a</b>	1.56	anti-(S)- <b>75a</b>
3-(S)- <b>73c</b>	1.46	syn-(S)- <b>75c</b>
2-(S)- <b>73c</b>	0.59	anti-(S)- <b>75c</b>
1-(R)- <b>73c</b>	0.51	anti-(R)- <b>75c</b>
1-(S)- <b>73a</b>	0.00	syn-(S)- <b>75a</b> (Abbildung 34)

Wie aus den Daten hervorgeht, ist auch beim ersten Schritt der Reaktion der *si*-Angriff bevorzugt. Der Energieunterschied zum *re*-Angriff ist aber ebenfalls sehr gering. In Abbildung 41 werden drei Übergangsstrukturen **73** mit der niedrigsten Energie gezeigt. Dabei führt die am niedrigsten gelegene zu einem S-konfigurierten Intermediat **74** und ist vom Komplex **70a** (CH-O < BINOL-Brücke) abzuleiten. Allerdings besteht eine Vororientierung zu einer syn-Struktur, der Reaktionsweg könnte dann über syn-(S)-**75a** verlaufen. Dieser Reaktionsweg wird in Abbildung 34 (5.3.2; NEB/DFTB) veranschaulicht.

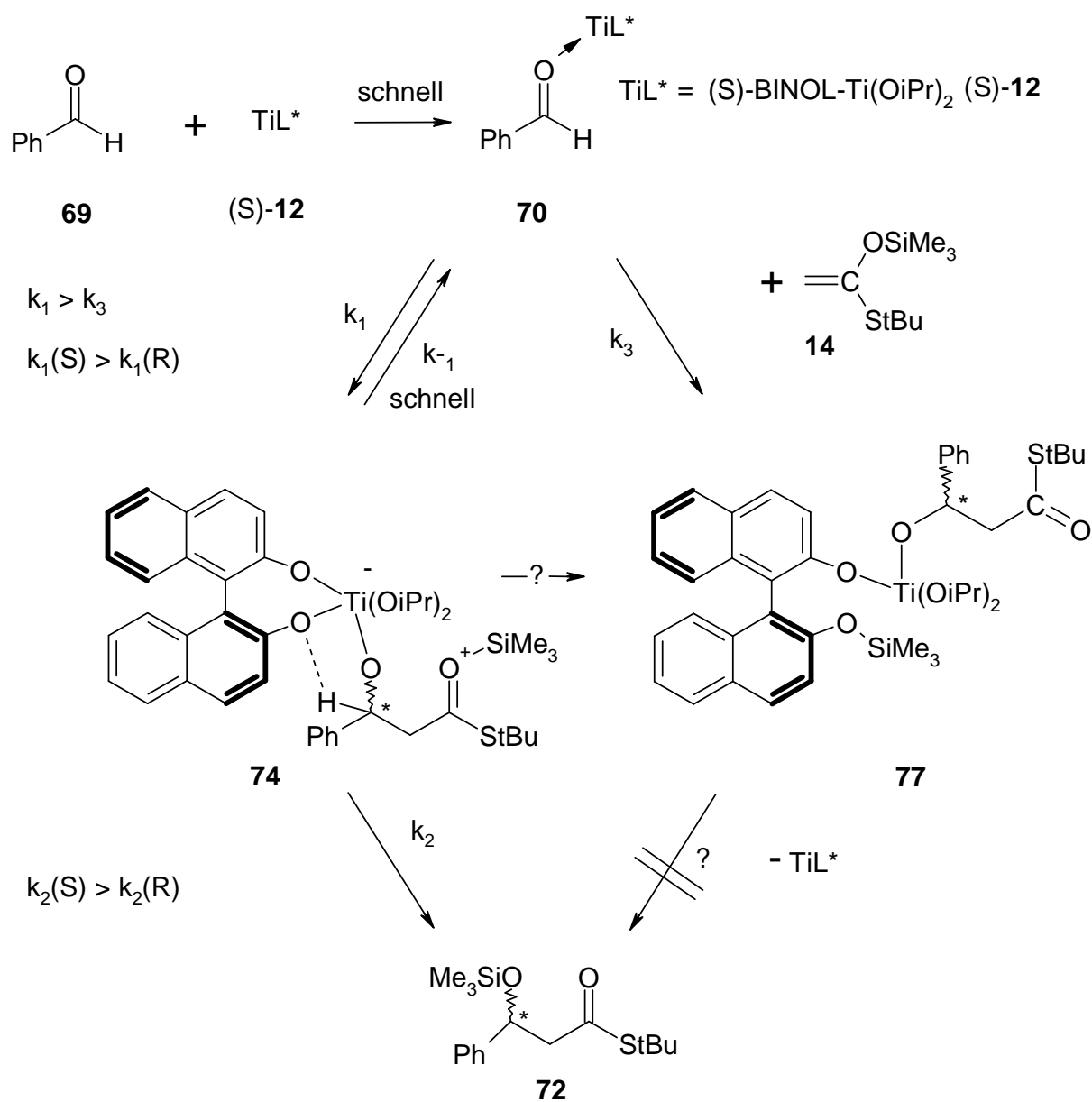
**Abbildung 41.** Energetisch günstigste (DFTB) Übergangsstruktur-Stereoisomere von **73**



### 5.3.5 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Berechnungen zur enantioselectiven Ti-BINOL katalysierten MUKAIYAMA-Aldolreaktion sind in Schema 38 zusammengefasst. Der favorisierte Mechanismus verläuft über einen intramolekularen Silyltransfer. Dabei wird das instabile Intermediat **74** durchlaufen.

**Schema 38**



Es gibt auch experimentelle Hinweise [125], die für die Existenz eines solchen Intermediats **74** sprechen (Umlagerung als Konkurrenzreaktion in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Weil aber der Silyltransfer der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist, liefert der hier ermittelte Mechanismus auch zwanglos eine Erklärung für das Fehlen eines intermolekularen Silylaustausches (Schema 9). Andererseits kann das Durchlaufen eines Intermediats **77** nicht vollständig ausgeschlossen werden, wobei aber auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse die Rückübertragung der Silylgruppe (**77**  $\rightarrow$  **72**) unwahrscheinlich ist.

Der hier ermittelte Mechanismus kann demzufolge mit einiger Berechtigung als sehr wahrscheinlich angenommen werden, wenngleich Unsicherheitsfaktoren bestehen bleiben. Dazu gehört der Lösungsmittelleffekt.

Es stellt sich also die Frage nach der Ursache der zu niedrigen Bewertung der stereochemischen Differenzierung. Dabei bleibt festzuhalten, dass sowohl für die Knüpfung der C-C-Bindung als auch für den Silyltransfer die der experimentellen Konfiguration entsprechende Bevorzugung gefunden wurde. Allerdings beträgt der Unterschied in der Barrierenhöhe nur etwa 0,5 kcal/mol, während für 98% ee etwa 2,5 kcal/mol notwendig wären. Folgende Faktoren können dafür verantwortlich sein:

#### 1.) Ungenauigkeiten der quantenchemischen Rechnung

Die Energieunterschiede zwischen den Stereoisomeren der Übergangsstrukturen sind sehr gering. Im Vergleich dazu sind die Ungenauigkeiten der quantenchemischen Rechnung, insbesondere des hier verwendeten genäherten DFT-Verfahrens (DFTB), um ein Vielfaches größer. Allerdings sind die Systeme chemisch auch maximal „ähnlich“, da es sich nur um Konfigurationen derselben chemischen Struktur handelt. Ein maximales *error canceling* kann also erwartet werden. Dies zeigen auch in der Literatur bekannte Beispiele zur erfolgreichen Beschreibung von Enantioselektivität mit semiempirischen Verfahren [126].

Trotzdem können natürlich in jedem konkreten Fall schwer zu erfassende Wechselwirkungen auftreten. In dem hier behandelten Fall scheinen besonders die Formyl C-H $\cdots$ O-Wasserstoffbrücke (5.2) und die sterische Hinderung des Naphtholrings (Abbildung 40) kritische Punkte darzustellen.

## 2.) Vielfalt der Stereoisomere

Aufgrund der großen Anzahl der möglichen Übergangsstruktur-Stereoisomere (5.3.4) kann nicht völlig sichergestellt werden, dass wirklich alle Stereoisomere berücksichtigt wurden. Obwohl die hier dargelegten Rechnungen sorgfältig ausgeführt wurden, muss dieser Punkt zu den Unsicherheiten gezählt werden.

Es wurde z.B. auch getestet, ob die Position der Carbonylgruppe in der trigonalen Bipyramide im Übergangszustand **75** eine äquatoriale Position einnehmen kann (im Komplex **70** immer axiale Position). Das führte zu keiner Übergangsstruktur. Dieses Beispiel soll aber verdeutlichen, dass die Anzahl der möglichen Freiheitsgrade sehr hoch ist und sich eine vollständige systematische Suche sehr kompliziert gestaltet, insbesondere da es sich um Übergangsstrukturen handelt.

## 3.) Struktur des Katalysators

In Abschnitt 5.1 dieser Arbeit wurden die Fragen nach der Struktur des Katalysators sowie nach der Natur der aktiven katalytischen Spezies diskutiert. Das Ergebnis war, dass zwar mit einiger Berechtigung das Monomer **12** als diese aktive Spezies angenommen werden kann, dies aber nicht völlig sicher ist. Letztlich ist also nicht ausgeschlossen, dass ein Oligomer  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_x$  (oder mit anderer Zusammensetzung) für die Enantioselektivität verantwortlich ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Versuche unternommen, die Reaktion mit dem Dimer  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]_2$  **65** als Katalysator zu berechnen. Das ist im Prinzip noch möglich, allerdings ist die Anzahl der möglichen Konformere zu groß, um diese systematisch zu bearbeiten.

Welcher dieser Punkte das Problem darstellt, muss an dieser Stelle offen bleiben. Es bleibt aber festzustellen, dass die Richtung der stereochemischen Differenzierung richtig beschrieben werden konnte. Damit ist das in Abbildung 40 entworfene Modell eine akzeptable Erklärung für den Ursprung der Enantioselektivität dieser Reaktion.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt eine ausführliche quantenchemische Untersuchung der MUKAIYAMA-Aldolreaktion dar. Dabei wurde ausgehend von der unkatalysierten Reaktion der Mechanismus der von kleineren achiralen LEWIS-Säuren wie  $\text{BF}_3$  und  $\text{TiCl}_4$  katalysierten bzw. vermittelten Reaktion bearbeitet.

Während die unkatalysierte Reaktion konzertiert über eine 6-gliedrige Übergangsstruktur verläuft, ist der Mechanismus der katalysierten Reaktion schrittweise. Die Reaktionsbarriere wird dabei stark abgesenkt. Werden nur die Energien ohne Einbeziehung thermodynamischer Korrekturen betrachtet, ist keine Barriere erkennbar. Die entropischen Beiträge bestimmen damit die Barrierenhöhe.

Zwei Reaktionswege wurden für die katalysierte Reaktion untersucht. Die intramolekulare Übertragung der Silylgruppe ist prinzipiell möglich. Allerdings ist die Konkurrenzreaktion, die Übertragung eines Liganden der LEWIS-Säuren (also F bzw. Cl), die schnellere Reaktion. Dieser Reaktionsmechanismus mit Ligandentransfer ist beim stöchiometrischen Einsatz der LEWIS-Säure möglich. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass beim  $\text{TiCl}_4$  das Intermediat der Reaktion energetisch stabil ist. Die Reaktion kann also beim Intermediat stoppen. Nach der Aufarbeitung wird ebenfalls das Aldolprodukt erhalten.

Bei der Analyse des Aldehyd-Bortrifluorid-Komplexes konnte die von COREY vorgeschlagene Formyl  $\text{C-H}\cdots\text{F}$ -Wasserstoffbrückenbindung bestätigt werden. Zusätzlich konnte durch Analyse der lokalisierten Orbitale gezeigt werden, dass die  $n(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{B-F})$  Donor-Acceptor-Wechselwirkung nur in geringem Maße zur Stabilisierung der Konformation beiträgt. Das ist ein weiteres Argument für das Vorliegen einer Wasserstoffbrückenbindung.

Während im ersten Teil der Arbeit standard-quantenchemische Verfahren zum Einsatz kamen, machte die Größe des Systems im zweiten Teil ein anderes Vorgehen notwendig. Bei der Behandlung der Enantioselektivität ist es nicht möglich, Teile des molekularen Systems zu vernachlässigen. Denn gerade sterisch anspruchsvolle Substituenten sind für eine stereochemische Differenzierung entscheidend. Der Einsatz der DFTB-Methode erwies sich als sehr gut geeignet zur Berechnung des Systems. Die Leistungsfähigkeit der Methode konnte im Vergleich mit den geometrischen Daten aus Röntgenkristallstrukturanalysen nachgewiesen werden.

Als Beitrag zum Verständnis der Ti-BINOL-Strukturen wurde die Oligomerisierung der  $[(\text{BINOL})\text{Ti}(\text{OiPr})_2]$ -Struktureinheit ausführlich untersucht. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Dimerisierung schwach exotherm ist. In Übereinstimmung mit experimentellen Hinweisen ist dabei das homochirale Dimer stabiler als das heterochirale. Auch für das Trimer ergaben die Rechnungen eine leichte Begünstigung der homochiralen Form. Daraus ist keine einfache Erklärung für die beobachteten nichtlinearen Effekte beim Einsatz des Katalysators abzuleiten.

Die koordinative Bindung von Benzaldehyd an den Katalysator wurde als der erste Schritt der Reaktion ausführlich untersucht. Die Formyl-C-H $\cdots$ O -Wasserstoffbrückenbindung konnte dabei als ordnendes Strukturelement aufgezeigt werden. Allerdings ergaben sich sowohl mit B3LYP als auch mit DFTB sehr geringe Energieunterschiede zwischen den Rotameren.

Der Reaktionsmechanismus der Ti-BINOL katalysierten Reaktion wurde ebenfalls (in Analogie zu  $\text{BF}_3$  und  $\text{TiCl}_4$ ) als zweistufiger Mechanismus gefunden. Die Übertragung der Silylgruppe ist aber der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Insofern erklärt der hier aufgrund der Berechnungen vorgeschlagene Mechanismus die bekannten experimentellen Beobachtungen.

Zur Berechnung des Reaktionsmechanismus wurde mit dem NEB-Verfahren eine neuartige Möglichkeit zur Optimierung von Reaktionswegen eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass auch die Optimierung sehr komplexer Reaktionswege möglich ist. So wurde der komplette katalytische Zyklus der Ti-BINOL katalysierten Reaktion als ein Pfad mit 200 Geometrien berechnet. Allerdings arbeitet der zur Verfügung stehende Optimierungs-Algorithmus nicht sehr effektiv, so dass der Einsatz auf die numerisch weniger aufwendige DFTB-Methode beschränkt blieb.

Die Untersuchung der Enantioselektivität der Reaktion erforderte eine ausführliche Berechnung und Analyse der möglichen Konfigurationen der Übergangsstrukturen. Die Richtung der stereochemischen Differenzierung konnte in Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen bestimmt werden. Aus diesem Ergebnis war es möglich, ein schematisches Modell zu entwickeln, das die Ursache der Selektivität veranschaulicht.

Allerdings konnte die Quantität des Enantiomerenüberschusses nicht reproduziert werden.

## Literatur

- 1 Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2002**, 8, 36.
- 2 Braun, M. *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)*, 4th Ed. **1952-1986**, E21, 1603.
- 3 Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1012.
- 4 Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989.
- 5 Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, 1999; Vols. 1-3.
- 6 Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, 28, 203.
- 7 Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357.
- 8 Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570.
- 9 Carreira, E. M.; Singer, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4323.
- 10 Denmark, S. E.; Chen, C.-T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4327.
- 11 Denmark, S. E.; Henke, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2177.
- 12 Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7039.
- 13 Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4077.
- 14 Bernardi, A.; Capelli, A. M.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3576.
- 15 Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095.
- 16 Chan, T. H.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2943.
- 17 Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 181.
- 18 Harrison, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4135.
- 19 Krüger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837.
- 20 Fujimura, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10032.
- 21 Mori, Y.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Angew. Chem.* 2001, 113, 2897.
- 22 Yamamoto, H., Ed.; *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Vols. 1 and 2.
- 23 Reetz, M. T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*; Springer: Berlin, 1986.
- 24 Lefour, J.-M.; Loupy, A. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2597.
- 25 Shanbayati, S.; Schreiber, S. L. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, p. 283.
- 26 Murthy, A. S. N.; Bhardwaj, A. P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1984**, 2, 727.



- 27 Mikami, K.; Matsukawa, S.; Sawa, E.; Harada, A.; Koga, N.  
*Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1951.
- 28 Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem.-Eur. J.* **2000**, 6, 3491.
- 29 Mikami, K.; Yamanaka, M.; Islam, M. N.; Kudo, K.; Seino, N.;  
Shinodac, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7545.
- 30 Denmark, S. E.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2333.
- 31 Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T.  
*J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7404.
- 32 Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A.  
*J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365.
- 33 Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Poper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907.
- 34 Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503.
- 35 Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2405.
- 36 Zimmer, R.; Suhrbier, J. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 758.
- 37 Mukaiyama, T.; Inubushi, A.; Suda, S.; Hara, R.; Kobayashi, S.  
*Chem. Lett.* **1990**, 1015.
- 38 Mikami, Y.; Terada, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, Y.  
*Inorganic Chimica Acta* **1999**, 296, 267.
- 39 Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2363.
- 40 Zimmer, R.; Peritz, A.; Czerwonka, A.; Schefzig, L.; Reißig, H.-U.  
*Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3419.
- 41 Mikami, K.; Terada, M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5671.
- 42 Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 222, 71.
- 43 Mikami, K.; Matsukawa, S.; Volk, T.; Terada, M.  
*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2768.
- 44 Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry*, McGraw-Hill Inc., 1989
- 45 Reinhold, J.; *Quantentheorie der Moleküle*, Teubner-Verlag, Stuttgart, 1994
- 46 Schrödinger, E. *Ann. Phys.* **1926**, 79, 361.
- 47 Born, M.; Oppenheimer, J. R. *Ann. Phys.* **1927**, 84, 457.
- 48 Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257.
- 49 Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 939.
- 50 Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 270.
- 51 Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 284.
- 52 Møller C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.

- 53 Cizek, J. *J. Chem. Phys.* **1966**, 45, 4256.
- 54 Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; Head-Gordon, M. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 479.
- 55 Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional-Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Inc., New York, 1989
- 56 Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, 136, 864.
- 57 Vosoko, S. J.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200
- 58 Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- 59 Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, 37, 785.
- 60 Becke, A. D. *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.* **1988**, 38, 3098.
- 61 Seifert, G.; Eschrig, H.; Bieger, W. *Z. Phys. Chemie (Leipzig)* **1986**, 267, 529.
- 62 Elstner, M.; Porezag, D.; Jungnickel, G.; Elsner, J.; Haugk, M.; Frauenheim, T.; Suhai, S.; Seifert, G. *Phys. Rev. B* **1998**, 58, 7260.
- 63 Zhou, H.; Tajkhorshid, E.; Frauenheim, T.; Suhai, S.; Elstner, M. *Chem. Phys.* **2002**, 277, 91.
- 64 Hauptmann, S. *Reaktion und Mechanismus in der Organischen Chemie*, Teubner-Verlag, Stuttgart, 1991
- 65 Broyden, C. G. *J. Math. Appl.* **1970**, 6, 222.
- 66 Shanno, D. F. *J. Optim. Theory Appl.* **1985**, 46, 87.
- 67 Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 4161.
- 68 Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 363.
- 69 Mills, G.; Jonsson, H.; Schenter, G. K. *Surf. Sci.* **1995**, 324, 305.
- 70 Jonsson, H.; Mills, G.; Jacobsen, K. W. *Classical and Quantum Dynamics in Condensed Phase Simulations*, ed. Berne, B. J.; Ciccotti, G.; Coker, D. F. World Scientific, 1998
- 71 Henkelman, G.; Uberuaga, B. P.; Jonsson, H. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 9901.
- 72 Henkelman, G.; Jonsson, H. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 9978.
- 73 Vos, A. M.; Rozanska, X.; Schoonheydt, R. A.; Van Santen, R. A.; Hutschka, H.; Hafner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2799.
- 74 Ciobica, I. M.; Frechard, F.; Van Santen, R. A.; Kleyn, A. W.; Hafner, J. *J. Chem. Phys. Lett.* **1999**, 311, 185.
- 75 Ciobica, I. M.; Frechard, F.; Van Santen, R. A.; Kleyn, A. W.; Hafner, J. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 3364.

- 76 Verlet, L. *Phys. Rev.* **1967**, 159, 98.
- 77 Verlet, L. *Phys. Rev.* **1967**, 165, 201.
- 78 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G., Jr.; J. A. M.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A.; Revision A.6 ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.
- 79 Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A.E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. NBO 4.0.  
Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 1996.
- 80 Schmidt, M.W.; Baldridge, K.K.; Boatz, J.A.; Elbert, S.T.; Gordon, M.S.; Jensen, J.H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K.A.; Su, S.J.; Windus, T.L.; Dupuis, M.; Montgomery, J.A.  
*J. Comput. Chem.* **1993**, 14, 1347 Iowa State University;  
GAMESS Version 18 Mar 1997, 1997.
- 81 Haugk, M; Elsner, J **1996-1998**,  
based on the dylcao code: Blaudeck, P; Porezag, D. **1994-1996**
- 82 <http://www.phys.uni-paderborn.de/groups/frauenheim/programs/dftb/>
- 83 Slater, P. C.; Koster, G. F. *Phys. Rev.* **1954**, 94,1498.
- 84 <http://www.phys.uni-paderborn.de/groups/frauenheim/programs/dftb/doc/node4.html>
- 85 Stewart, J. P. MOPAC2000 Version 1.33; MOPAC2000 (c) Fujitsu
- 86 Maragakis, P; Harvard University, Craft 402, June 2000
- 87 maragakis@cmts.harvard.edu
- 88 Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I.  
*Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2613.
- 89 Bernardi, A.; Comotti, A.; Gennari, C.; Hewkin, C. T.; Goodman, J. M.; Schlapbach, A.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1227.

- 90 Vulpetti, A.; Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1993**, 49, 685.
- 91 Bernardi, A.; Capelli, A. M.; Comotti, A.; Gennari, C.; Gardner, M.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3471.
- 92 Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5366.
- 93 Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7026.
- 94 Lewis, G. N. *Valency and Structure of Atoms and Molecules*; Wiley: New York, 1923.
- 95 Corma, A.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307.
- 96 Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763.
- 97 Reetz, M. T.; Hullmann, M.; Massa, W.; Berger, S.; Rademacher, P.; Heymanns, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2405.
- 98 Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fischer, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 33.
- 99 Corey, E. J.; Lee, T. W. *Chem. Commun.* **2001**, 1321.
- 100 Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 37.
- 101 Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1699.
- 102 Babston, R.E.; Lynch, V.; Wilcox, C.S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 447.
- 103 Burzlaff, H.; Voll, U.; Bestman, H.J. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1949.
- 104 Seebach, D.; Amstutz, R.; Laube, T.; Schweizer, W.B.; Dunitz, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5403.
- 105 Roberson, M.; Jepsen, A. S.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 907.
- 106 Mikami, K.; Terada, M.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 3, p. 1166.
- 107 Wong, M. W.; Frisch, M. J.; Wiberg, K. B. *J. Amer. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4776.
- 108 Wong, M. W.; Wiberg, K. B.; Frisch, M. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, 114, 523.
- 109 Miertus, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1982**, 65, 239.
- 110 Reetz, M. T.; Raguse, B.; Marth, C. F.; Hügel, H. M.; Bach, T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5731.
- 111 Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 3, p. 1001.

- 112 Boyle, T. J.; Barnes, D. L.; Heppert, J. A.; Morales, L.; Takusagawa, F.; Connolly, J. C. *Organometallics* **1992**, 11, 1112.
- 113 Davis, T. J.; Balsells, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 699.
- 114 Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10336.
- 115 Boyle, T. J.; Eilerts, N. W.; D. L.; Heppert, J. A.; Takusagawa, F. *Organometallics* **1994**, 13, 2218.
- 116 Kagan, H.B. *Synlett* **2001**, 888.
- 117 Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2353.
- 118 Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; Parr, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3345.
- 119 Mikami, K.; Terada, M.; Korenaga, T.; Matsumoto, Y.; Ueki, M.; Angelaud, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3532.
- 120 Terada, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, Y.; Mikami, K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1998**, 132, 165.
- 121 Terada, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, Y.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **1997**, 281.
- 122 Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812.
- 123 Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 3, p. 1026.
- 124 Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4028.
- 125 Ishii, I.; Kojima, J.; Mikami, K. *Org. Lett.* **1999**, 12, 2013.
- 126 Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, S. I.; Houk K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 77.

## Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 1999 bis September 2003 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden unter Betreuung von Prof. Dr. Jürgen Fabian angefertigt.

Es wurde von mir früher noch kein Promotionsversuch unternommen. Die Promotionsordnung der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der TU Dresden gemäß Satzung vom 16.04.2003 erkenne ich an.